

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA 25(OH)D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ
BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Abdüssamed KARAKUŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIP 2 DİYABETLİ HASTALARDA 25(OH)D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ
BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Abdüssamed KARAKUŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Aysen AKALIN

ESKİŞEHİR

2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Abdüssamed KARAKUŞ'a ait "Tip 2 diabetli hastalarda 25(OH)D vitamini düzeylerinin inflamasyon ve ateroskleroz belirteçleri ile ilişkisi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Aysen AKALIN İç Hastalıkları AD/ Endokrinoloji BD
Üye	Prof. Dr. Ayşegül H. ÖZAKYOL İç Hastalıkları AD/ Gastroenteroloji BD
Üye	Yrd. Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ İç Hastalıkları AD/ Hematoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Aysen AKALIN'a, tez çalışmama destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet SOYDAN' a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ömer ÇOLAK'a, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Özge BOLLUK' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Karakuş, A. Tip 2 diyabetli hastalarda 25(OH)D vitamini düzeylerinin inflamasyon ve ateroskleroz belirteçleri ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. D vitamini eksikliğinin hipertansiyon, çeşitli kanser türleri ve otoimmün hastalıklar için bir risk faktörü olduğu, tip 2 diyabet patogenezinde ve endotel disfonksiyonunda etkili bir role sahip olduğu ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada tip 2 diyabet tanısıyla kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların 25(OH)D vitamini düzeyleri ile ateroskleroz ve inflamasyon belirteçleri arasında bir ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Tip 2 diyabet tanısı ve makrovasküler komplikasyonu olan 40, tip 2 diyabet tanısı olup makrovasküler komplikasyonu olmayan 40 ve 30 sağlıklı gönüllü incelendi. Çalışmamızda inflamasyon belirteçleri olarak hsCRP, homosistein, sedimentasyon ve fibrinojen, ateroskleroz belirteci olarak da karotis intima medya kalınlıkları ve adiponektin incelendi. D vitamini düzeyi 30 nmol/L'nin altında olan grupta hsCRP, VKİ, PTH düzeyleri, üstünde olan gruba göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı. Tüm olgularda 25(OH)D düzeyi ile hsCRP, fibrinojen, sedimentasyon, homosistein arasında negatif korelasyon saptandı. D vitamini düzeyi 30 nmol/L'nin altında olan grupla üstünde olan grup arasında sağ ve sol KİM kalınlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı fakat diyabetik hastalarda KİM kalınlığı kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı. D vitamini düzeyi 30 nmol/L'nin altında olan grupla üstünde olan grup arasında adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı fakat 25(OH)D ile adiponektin arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuç olarak 25(OH)D vitamini düzeylerinin inflamasyon belirteçleri ile yakın ilişkili olduğu aynı zamanda D vitamini eksikliğinin obezite ve inflamasyona yatkınlık ile birliktelik gösterdiği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, 25(OH)D vitamini, ateroskleroz, inflamasyon

ABSTRACT

Karakuş, A. The relationship between 25(OH)D vitamin levels and markers of atherosclerosis and inflammation in type 2 diabetic patients. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Internal Medicine Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2011. Vitamin D deficiency is a risk factor for autoimmune diseases, various types of cancer and hypertension. Vitamin D deficiency has a leading role in endothelial dysfunction and pathogenesis of type 2 diabetes and is supposed to take part in atherosclerosis. In this study we aimed to investigate the correlation between markers of atherosclerosis and inflammation with 25(OH)D vitamin levels in patients with type 2 diabetes. Forty patients with type 2 diabetes and macrovascular complication, 40 patients with type 2 diabetes without macrovascular complication and 30 healthy subjects were investigated. As markers of inflammation hsCRP, homocysteine, sedimentation and levels of fibrinogen; as markers of atherosclerosis intima-media thickness of carotid arteries (IMT) and adiponectin levels were investigated. Levels of hsCRP, BMI and PTH was significantly higher in patients with 25(OH)D vitamin levels below 30nmol/L than patients with 25(OH)D vitamin levels above 30nmol/L. HsCRP, fibrinogen, sedimentation and homocysteine levels showed negative correlation with 25(OH)D levels in all cases. No significant difference between patients with 25(OH)D levels above or below 30nmol/L was determined for IMT but IMT was significantly higher in diabetic patients. No significant difference was found between patients with 25(OH)D levels above or below for levels of adiponectin but there was a positive correlation between adiponectin and 25(OH)D levels. As a result, levels of 25(OH)D is closely associated with markers of inflammation, vitamin D deficiency is also associated with a predisposition to obesity, and inflammation.

Key Words: Type 2 Diabetes , 25(OH)D vitamin, atherosclerosis, inflammation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı	5
2.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	5
2.3. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması	6
2.4. Diabetes Mellitus'un Tanısı	7
2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi	8
2.5.1. İnsülin Direncinin Tip 2 DM'un Patogenezindeki Rolü	10
2.5.2. İnsülin Direnci, TNF-alfa ve Adiponektin İlişkisi	14
2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	15
2.6.1. Diyabetik Nefropati	17
2.6.2. Diyabetik Retinopati	19
2.6.3. Diyabetik Nöropati	20
2.7. Diabetes Mellitus'un Makrovasküler Komplikasyonları	20
2.7.1. Diyabet ve Ateroskleroz	21
2.7.2. Diyabet ve Endotel Disfonksiyonu	24
2.7.3. Serebrovasküler Hastalık	25
2.7.4. Periferik Arter Hastalığı (PAH)	25
2.8. Diyabet ve İnflamasyon	26
2.9. Ateroskleroz ve İnflamasyon Belirteçleri	27
2.9.1. C-Reaktif Protein	27

	Sayfa
2.9.2. Fibrinojen	29
2.9.3. Homosistein	30
2.9.4. Karotis İntima Medya	30
2.10. D Vitamininin Tarihçesi	32
2.11. D Vitamininin Kimyasal Yapısı	33
2.12. D Vitamininin Sentez ve Metabolizması	34
2.12.1. Vitamin D Sentezini Etkileyen Faktörler	36
2.13. D Vitamini Fizyolojisi	37
2.14. 25(OH)D3 Ölçüm Yöntemleri	37
2.15. D Vitamini Eksikliği Nedenleri	38
2.16. D Vitamininin Kalsiyum Metabolizmasıyla İlgili Fonksiyonları	39
2.17. D Vitamininin Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları	40
2.17.1. D Vitamini-Raşitizm-Osteoporoz ve Osteomalazi	40
2.17.2. D Vitamini-Tüberküloz	40
2.17.3. D Vitamini –Tip 1 DM	41
2.17.4. D Vitamini-Kanser	41
2.17.5. D Vitamini-Enfeksiyon Hastalıkları	42
2.17.6. D Vitamini-İmmün Sistem ve İnflamasyon	42
2.17.7. D Vitamini-Diyabet	44
2.17.8. D Vitamini-Endotel Disfonksiyonu-Kardiyovasküler Sistem	46
2.17.9. D Vitamini-Tip 2 Diyabet-Retinopati İlişkisi	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	99
KAYNAKLAR	101

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiotensin Converting enzim
ACR	Albumin kreatinin oranı
ADA	Amerikan diyabet derneği
AFB	Asit fast bakterisi
AMP	Adenozin monofosfat
AMPI	Adenozin monofosfat protein kinaz
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
CA	Kalsiyum
CRP	C reaktif protein
COX	Siklooksijenaz
C3	Kompleman 3
DBP	D vitamini bağlayıcı protein
DC	Dendritik hücre
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diyabetik nefropati
DR	Diyabetik retinopati
ELİSA	Enzyme linked immunosorbent assay
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group
FGF	Fibroblast growth factor
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT	Glukoz taşıyıcı
GRB	Growth factor bound protein
HDL-K	High density lipoprotein cholesterol
HOMA-IR	Homeostasis model assesment insulin resistance
HsCRP	High sensitive C reaktif protein
ICAM	İntersellüler adezyon molekülü
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
IFN	İnterferon

IG	İmmünglobulin
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
IL	İnterleukin-6
IMT	İntima media tickness
IRS	İnsülin reseptör substrat
KABG	Koroner arter by-pass greft
KAH	Koroner arter hastalığı
KİMK	Karotis intima medya kalınlığı
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KLK	Kolorektal kanser
LDL-K	Low density lipoprotein kolesterol
MAP	Mitojen aktive eden protein
MHC	Major histocompatibility complex
MI	Miyokard İnfarktüsü
MMP	Matriks metalloproteaz
mRNA	Mesajcı ribonukleik asit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NEFA	Esterleşmemiş yağ asidi
NF-KB	Nükleer faktör kappa B
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
PAH	Periferik arter hastalığı
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PG	Prostaglandin
PI	Fosfotidil inositol
PTH	Parathormon
RANK	Receptor activator nucleus factor
RIA	Radioimmunoassay
SAA	Serum amiloid A
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SVH	Serebrovasküler hastalık
SYA	Serbest yağ asidi

TBC	Tüberküloz
TG	Trigliserid
TH	T Helper
TNF	Tümör nekrozu faktörü
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması
UAE	Üriner albumin ekskresyonu
UKPDS	United Kingdom Prospektive Diabetes Study
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VDR	Vitamin D Reseptörü
VCAM	Vasküler cell adezyon molekülü
VDDR	Vitamin D bağımlı rikets
VDYE	Vitamin D yanıt elemanları
Vitamin D3	Kolekalsiferol
Vitamin D2	Ergokalsiferol
WHO	Dünya sağlık örgütü
WT	Wild tip

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi	9
2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'un ilerleme patogenezinin modeli	9
2.3. İnsülin sinyalinin iki ana yolu	10
2.4. Visseral yağ dokusunda artış, kanda serbest yağ asiti ve diyabet gelişimi	13
2.5. Diyabet, adiponektin ve TNF-alfa ilişkisi	15
2.6. Diyabette insülin direnci ateroskleroz ilişkisi ve risk faktörleri	23
2.7. İnflamatuvar uyarı sonrasında bazı akut faz reaktanlarının plazma konsantrasyonlarındaki karakteristik değişim paterni	29
2.8. Karotis intima medya kalınlığının normal ve artmış ultrasonografik görünümü	32
2.9. Kolekalsiferolün kimyasal yapısı	33
2.10. Ergokalsiferolün kimyasal yapısı	34
2.11. D vitamini sentezi ve etki mekanizması	36

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflandırılması	7
2.2. Diabetes Mellitus'un ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	8
2.3. Diyabetik nefropatide görülebilen morfolojik değişiklikler	18
3.1. Adiponektinin cinsiyete ve VKİ'ine göre normal aralıkları	51
4.1. Grupların hasta sayısı dağılımı	53
4.2. Gruplara göre yaş dağılımı	53
4.3. D vitamini düzeyi 20 nmol/L'ye göre kişi sayı dağılımı	54
4.4. D vitamini düzeyi 20 nmol/L'nin altında olan hastalarla üstünde olan hastaların parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları	55
4.5. D vitamini düzeyi 30 nmol/L nin altında olan grup ile 30 nmol/L ve üzerinde olan grubu oluşturan hastaların parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları	57
4.6. Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı bulunan hastalarla kontrol grubunun parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları.	59
4.7. Tüm olguların biyokimyasal parametreleri	62
4.8. Grup 1, 2, 3'ü oluşturan hastaların 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametrelerin arasındaki korelasyon değerleri	65
4.9. Diyabetik hastaların 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon değerleri	67
4.10. Grup 1, 2, 3'ü oluşturan hastaların 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon değerleri	69
4.11. Retinopati, hipertansiyon, otonom ve periferik nöropatisi olan ve olmayan hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	70
4.12. Kreatinin klirensi 70 ml/dk'nın altında ve üstünde olan hastalar ve mikroalbumin düzeyi 30 mg/gün'ün	71

altında ve üstünde olan hastaların 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması	
4.13. Retinopati varlığı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı	72
4.14. Otonom nöropati varlığı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı	73
4.15. Periferik nöropati varlığı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı	74
4.16. Hipertansiyon varlığı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı	75
4.17. Sigara kullanımı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı	76
4.18. OAD kullanımı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı	77
4.19. Statin kullanımı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı	78
4.20. İnsülin kullanımı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı	79
4.21. Grup 1, grup 2, grup 3'ü oluşturan hastaların cinsiyet dağılımları	80
4.22. Tüm olguların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre multipl regresyon analizi ile değerlendirilmesi	80
4.23. Tüm diyabetiklerin 25(OH)D vitamini düzeylerine göre multipl regresyon analizi	81

1.GİRİŞ

Diabetes Mellitus, endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliği veya periferde insülin direncinin neden olduğu, kronik hiperglisemi, karbohidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarıyla giden ve bunların sonucunda kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozun olduğu ve tedavi edilmediğinde poliüri, polidipsi, polifaji semptomlarıyla seyreden bir sendromdur (1).

Tip 2 Diabetes Mellitus'un (DM) yaşamı tehdit edecek düzeyde oluşturabileceği asıl sorun uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır. Erken evrede glukoz seviyesi normal sınırlar içinde tutulursa koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diğer komplikasyonların ilerlemeleri engellenebilir (2,3).

Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yapılan TURDEP-2 çalışmasının sonuçlarına göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür (4).

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tüm yaş grupları için dünya genelinde 2000 yılında prevalans %2.8 iken bu prevalansın 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetik kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (5).

Diyabet endokrin bir sorun olmasının yanısıra aynı zamanda "kardiyovasküler" bir hastalıktır; Koroner kalp hastalığı (KKH) sıklığı, Tip 1 diyabette %20, Tip 2 diyabette ise %25- 45'tir ve diyabette en sık ölüm nedeni de KKH'dır (%55) (6).

İnsülin rezistansı ve diyabetin aterosklerotik etkileri; proaterojenik dislipidemi, insülin etkisinde bozulma veya insülin eksikliği, hiperglisemi gibi metabolik anormalliklerden veya sıklıkla birlikte görüldüğü hipertansiyon ve obezite gibi nedenlerden ortaya çıkmaktadır. Ek olarak vazoaaktif hormonlar, sitokinler ile anjiyotensin II, TNF-alfa ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bu metabolik anormalliklere katkıda bulunmakta ve süreci olumsuz etkilemektedir. Bu metabolik ve hormonal bozukluklar, ateroskleroz ve tromboza yol açan endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon, düz kas

hücrelerinde büyüme, vasküler intima tabakasında lipid depolanması, fibrozis ve hiperkoagülopatiyeye neden olmaktadır (7).

Diyabetik hastalarda C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasında saptanan güçlü ilişki ateroskleroz etyopatogenezinde inflamasyonun rolüne işaret etmektedir (8).

Son yıllarda yapılan araştırmalar insülin direnci ile inflamatuvar göstergeler arasında çok daha güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. İnsülin direnci sendromunun varlığında yalnız CRP değil, inflamasyonla ilişkili diğer göstergeler olan TNF- α , IL-6 ve fosfolipaz A₂ düzeyleri yükselmekte, proinflamatuvar sitokinler artmakta, endotel aktivasyonu ve hasarı gelişmekte ve koagülasyon sistemi aktive olmaktadır (9). TNF- α , IL-6, CRP gibi inflamatuvar araçların artışı kardiyovasküler olaylar ve aterosklerozisin ilerlemesinin bir göstergesi olan karotis arter intima kalınlığının artışı ile birlikte. Bu bulgular insülin direnci ve aterosklerozisin zemininde aynı oluşumların rol oynadığını ve birbiriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (10).

Dünyada 1 milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir. D vitamini eksikliği kemik demineralizasyonuna neden olarak çocuklarda raşitizm yetişkinlerde osteomalaziye yol açar (11,12).

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR'ler barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃ üretiminin olduğu bölgelerdir (13,14).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hayvanlar üzerinde kalsitriol (1-25(OH)₂D₃)'ün proliferasyon ve diferansiyasyonu düzenleyici etkisi malign hücrelerde gösterilmiştir. Bu durum kalsitriolün antikanser etkileri olduğunu düşündürmüştür (15). Epidemiyolojik çalışmalar yüksek ultraviyoleye maruz kalan bölgelerdeki kanserlerin daha az mortaliteyle seyrettiğini göstermiştir (16). Bu kanserler arasında kolorektal kanser (KLK), prostat kanseri, pankreas kanseri ve meme kanseri bulunmaktadır (16,17).

Aktif vit D'nin (1,25(OH)₂D₃) immün sistemin bir modülatörü olarak çalıştığına dair kanıtlardan biri immün sistem hücrelerinde (örn, monositler,

aktive lenfositler) VDR ekspresyonunun bulunuşudur (18,19). Aktif D vitamininin pek çok sitokininin özellikle de IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α ve TNF- β gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı da bildirilmiştir (20).

D vitamini eksikliği otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Multiple skleroz, Sjögren sendromu, Romatoid artrit, Tiroidit ve Crohn hastalığının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (21,22).

Vit D inflamatuvar sitokinlerin etkilerini ve üretimini direkt olarak etkileyerek insülin duyarlılığını ve β hücre fonksiyonlarını artırabilir (23). D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve β hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (24,25).

Minish Mobile Clinic tarafından 2008'de toplanan iç içe olgu kontrol çalışmaları analiz edilmiş ve sonuçlar yüksek D vitamini düzeyinin Tip 2 DM'ye karşı koruma sağladığı hipotezini desteklemiştir (26).

Son veriler kan basıncı regülasyonu ve kardiyovasküler sağlık üzerinde vit D'nin önemli bir rolü olduğunu öne sürmektedir (27). D vitamini eksikliği olan yetişkinler miyokard infarktüsü (MI) geliştirme açısından %50 daha fazla riske sahiptir (27).

Kardiyomyositler, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri gibi çeşitli dokuların VDR ekprese ettiği bilinmekte ve vit D sellüler proliferasyon ve diferansiyasyon kadar inflamasyonu da etkilediği için, vit D kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltabilir (28). Çalışmalar gösteriyor ki $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ antinflamatuvar etkiye sahiptir ve CRP ile IL-10 üretimini azaltır (29,30).

Tedavisi ucuz ve zor olmayan D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi sadece kemik sağlığının korunmasında değil Tip 2 DM sıklığının, endotel disfonksiyonun, aterosklerozun ve bununla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların, serebrovasküler hastalıkların, periferik damar hastalıklarının, kanserlerin ve otoimmün hastalıkların sıklığının azaltılmasında faydalı olabilir.

Bu çalışmadaki amacımız Tip 2 diyabetli hastalardaki D vitamini düzeyini araştırmak, ayrıca makrovasküler komplikasyonları bulunan Tip 2 diyabetli hastalardaki D vitamini düzeyi ile high sensitive CRP (hsCRP),

fibrinojen, sedimantasyon, karotis intima medya kalınlığı gibi ateroskleroz ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi belirlemek ve kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes Mellitus, endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliği veya periferde insülin direncinin neden olduğu, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarıyla giden ve bunların sonucunda kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozun olduğu ve tedavi edilmediğinde poliüri, polidipsi, polifaji semptomlarıyla seyreden bir sendromdur (1).

Diabetes mellitus'lu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir çok değişiklikler oluşur. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Ancak bugün asıl sorun uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diğer komplikasyonlar erken evrede glukoz seviyesi normal sınırlar içinde tutulursa ilerlemeleri engellenebilir (2,3).

2.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tüm yaş grupları için dünya genelinde 2000 yılında prevalans %2.8 iken bu prevalansın 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetik kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (5).

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevelansı dramatik olarak artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1976-1994 yılları arasında erişkinlerde DM prevelansı %8.9'dan %12.3'e çıkmıştır. Bu rakamlar içinde tanısı konmuş ve henüz tanı almamış DM olguları vardır. Dünyada her iki diyabet tipi de artış göstermekle birlikte, Tip 2 DM artışı çok daha fazla olmaktadır. Bu durum inaktivite ve obezite artışına bağlıdır (31).

Diabetes Mellitus'un dünyanın bazı yörelerinde görülme sıklığı daha azdır. Grönland ve Alaska Eskimolarında DM prevelansı çok düşüktür. Buna karşılık Amerika'da yaşayan Pima Kızılderililerinde prevelans %55'in

üstündedir ve dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı bu ırktadır (32,33). Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u tip 2 diyabetlidir. Tüm dünyada tanı koyulan diyabet vakalarının % 90-95' ni tip 2 dm, % 5-10' nu da tip 1 dm, % 2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturur. Diyabetlilerin %30-50'sinin henüz tanı koyulmamış vakalar olduğu sanılmaktadır (34).

Onat ve arkadaşları tarafından 1990 yılında gerçekleştirilen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında toplumumuzda diyabet prevalansı erkeklerde %8,1, kadınlarda %8,9 bulunmuştur. Çalışmanın 2001'deki güncelleştirmesinde ise DM prevalansının geçen 10 yıl içinde her yıl ortalama %6,7 oranında arttığı anlaşılmıştır (35).

DM prevalansı tüm dünyada obezite prevalansına paralel olarak artmaktadır. Türkiye'de Eylül 1997-Mart 1998 tarihleri arasında yürütülen ve 2002'de yayınlanan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasının(TURDEP-1) sonuçlarına göre Türkiye'de DM prevalansı % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 6.7 olarak bulunmuştur(36).

2010 yılında 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişinin katıldığı TURDEP-2 çalışmasının sonuçlarına göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13,7 'ye ulaştığı görülmüştür. TURDEP-1'e göre, yeni tamamlanan TURDEP-2 çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır. Daha önceki çalışmanın aksine kentserde diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre kentssel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır. TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı). Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir (4).

2.3. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan

Diyabet Derneği (ADA)'nın önerileriyle oluşturulmuş ve Tablo 2.1. de gösterilmiştir (37).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflandırılması (37)

1. Tip 1 Diyabet (Genelik ile mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı (% 90)	
B. İdyopatik (% 10)	
2. Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)(Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)	
4. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti(Monogenik diyabet formları)</p> <p>20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)</p> <p>7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</p> <p>12. Kromozom, HNF-1α(MODY3)</p> <p>13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</p> <p>17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)</p> <p>2. Kromozom, NeuroD1(MODY6)</p> <p>Mitokondriyal DNA</p> <p>Neonatal diyabet (Örn. Kir 6.2 mutasyona bağlı diyabet)</p> <p>Diğerleri</p> <p>B. İnsülin etkisindeki genetik defektler</p> <p>Leprechaunism</p> <p>Lipoatrofik diyabet</p> <p>Rabson-Medenhall sendr</p> <p>Tip A insülin direnci</p> <p>Diğerleri</p> <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <p>Fibrokalkülöz pankreopati</p> <p>Hemokromatoz</p> <p>Kistik fibrozis</p> <p>Neoplazi</p> <p>Pankreatit</p> <p>Travma/pankreatektomi</p> <p>Diğerleri</p> <p>D. Endokrinopatiler</p> <p>Akromegali</p> <p>Aldosteronoma</p> <p>Cushing sendromu</p> <p>Feokromositoma</p> <p>Glukagonoma</p> <p>Hipertiroidi</p> <p>Somatostatinoma</p> <p>Diğerleri</p>	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <p>Atipik anti-psikotikler</p> <p>Anti-viral ilaçlar</p> <p>B-adrenerjik agonistler</p> <p>Diazoksid</p> <p>Fenitoin</p> <p>Glukokortikoidler</p> <p>A-İnterferon</p> <p>Nikotinik asit</p> <p>Pentamidin</p> <p>Proteaz inhibitörleri</p> <p>Tiyazid grubu diüretikler</p> <p>Tiroid hormonu</p> <p>Vacor</p> <p>Diğerleri</p> <p>G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <p>Anti-insülin reseptör antikorları</p> <p>Stiff-man sendromu</p> <p>Diğerleri</p> <p>H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)</p> <p>Alström sendromu</p> <p>Down sendromu</p> <p>Friedreich tipi ataksi</p> <p>Huntington korea</p> <p>Klinefelter sendromu</p> <p>Laurence-Moon-Biedl sendromu</p> <p>Miyotonik distrofi</p> <p>Porfiria</p> <p>Prader-Willi sendromu</p> <p>Turner sendromu</p> <p>Wolfram(DIDMOAD) sendromu</p> <p>Diğerleri</p>

2.4. Diabetes Mellitus'un Tanısı

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2010 yılında DM için tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu kriterler Tablo 2.2'de belirtilmiştir (38).

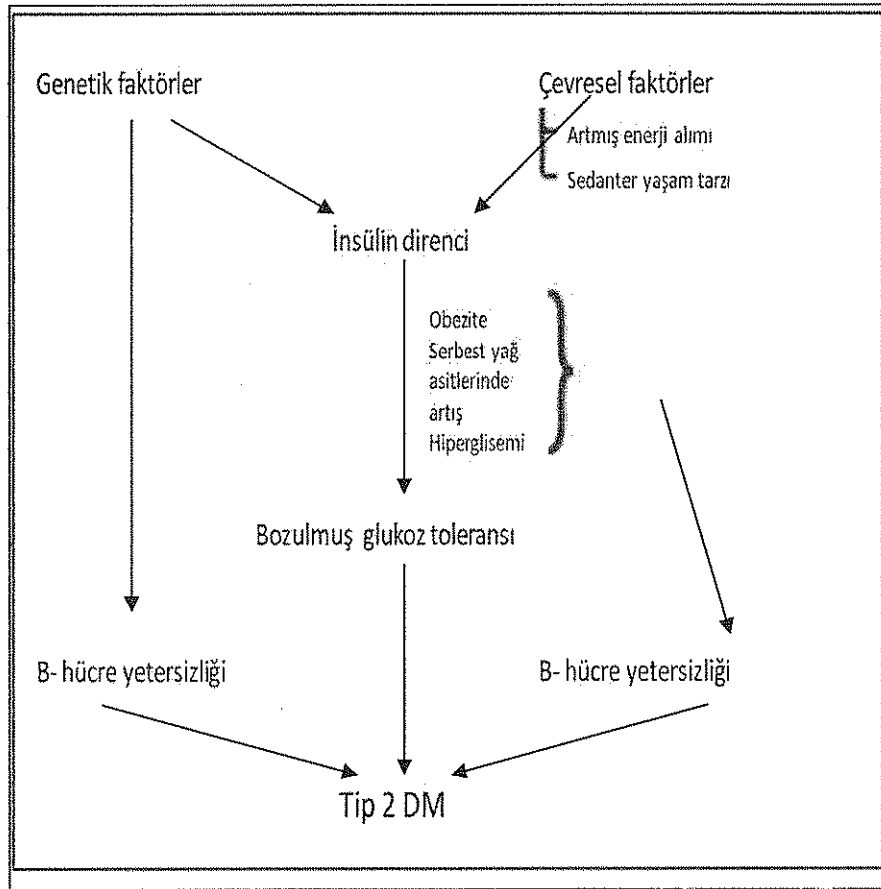
Tablo 2.2. Diabetes Mellitus'un ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

1. En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması.
2. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması
3. Klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması.
4. HbA1c \geq % 6,5 (Test NGSP sertifikalı bir laboratuarda DCTT standardize bir metotla yapılmış olmalı)
5. Bozulmuş Glukoz Toleransı(IGT): OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl olması
6. Bozulmuş Açlık Glukozu(IFG): OGTT'de 2.saat plazma glukozu 100-125 mg/dl olması

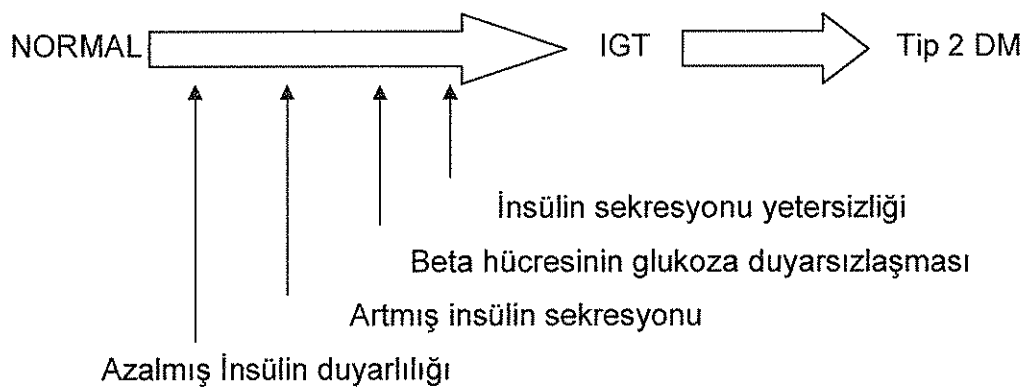
2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi

Tip 2 diyabetin patogenezi komplekstir. Çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi söz konusudur. Patofizyolojik açıdan tip 2 diyabetliler üç major anormallik gösterirler.

- 1) Periferik dokularda özellikle adale, yağ dokusu ve karaciğerde insülinin etkilerine karşı rezistans
- 2) Glukoz uyarısına karşı ortaya çıkan defektif insülin sekresyonu
- 3) Karaciğerde glukoz yapımının ve salınımının artmasıdır (39).



Şekil 2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi (40)



Şekil 2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'un ilerleme patogenezinin modeli (41)

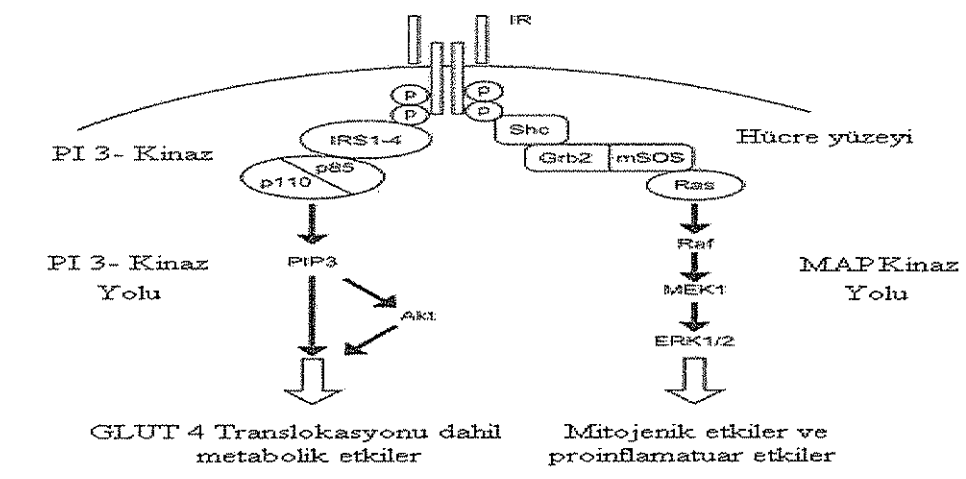
2.5.1. İnsülin Direncinin Tip 2 DM'un Patogenezindeki Rolü

İnsülin

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Öncü molekül olan pre-proinsülin (molekül ağırlığı:11500) önce proinsüline (molekül ağırlığı:9000) daha sonra C-peptidin ayrılması ile insüline (molekül ağırlığı:5808) dönüşmektedir. İnsülin 51 aminoasitten oluşan A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) olmak üzere iki adet aminoasit zincirinden meydana gelmektedir. A ve B zinciri birbirine iki adet disülfid bağı ile bağlanmıştır (42).

Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Karaciğer, böbrek ve plasentada yer alan insülinaz enzimleri tarafından katabolizma edilmektedir. C-peptidin (molekül ağırlığı:3000) biyolojik aktivitesi bilinmemektedir. C-peptid, B hücrelerinden insülin ile eşmolar miktarda salgılanır ve kandan karaciğer aracılığı ile temizlenerek böbreklerden atılır (42,43).

İnsan pankreası günde ortalama 40-50 ünite insülin üretmektedir. İnsan vücudunda bazal ve uyarılmış (prandiyal) olmak üzere iki farklı şekilde insülin salgılanmaktadır. Bazal salgılanma egzojen uyarı olmaksızın (açlıkta) olan salgılanmadır. Uyarılmış salgılanma ise ağızdan besin alımına B hücresinin insülin sekresyon yanıtıdır (42).



Şekil 2.3. İnsülin sinyalinin iki ana yolu

İnsülinin etkisi hedef hücre membranında yer alan reseptöre bağlanması ile başlamaktadır. Bu reseptör alfa ve beta subünitlerinden oluşmaktadır. İnsülin alfa subunitesine bağlanmaktadır. Glukoz girişi insülin etkisine bağlı olan hücrelerde; insülin hücre içerisinde bulunan glukoz taşıyıcılarının hücre membranına göç etmesini artırır. Burada özellikle GLUT-4 göçünde artış ön planda olmaktadır. İnsülin kendine özgü membran reseptörüne bağlandığında hücre içerisindeki glukoz taşıyıcılar hızla yaklaşık bir dakika içerisinde hücre membranında egzozitoz ve membranı eriterek kanal açma mekanizmalarına benzer fonksiyon görecektir şekilde hücre membranına göç ederler. İnsülinin hücre membranındaki reseptörün alfa subunitesine bağlanması insülin reseptörünün beta subunitesinde bulunan üç adet tirozin artık molekülünü (tyrosine residue) fosforilize ederek bunlara tirozin kinaz aktivitesi kazandırır. Tirozin artık molekülü protein kinaz veya protein fosfataz enzimlerini aktifleştirerek hücre içi biyolojik etkide tetikleme rolü oynar. İnsülin reseptörünün beta subunitesindeki otofosforilizasyon insülin etkisinin anahtar rolündeki ilk adımdır. Bundan sonraki adımlar kaskad şeklinde protein kinaz veya protein fosfataz ile proteinlerin fosforilizasyonu ve hücre içi metabolik ve biyolojik aktivitelerin oluşturulmasıdır. İnsülin reseptöründe hücre içindeki en önemli madde insülin reseptör substrate 1 (IRS-1) dir. IRS-1 tirozin ile fosforilize olduktan sonra p85 ve Grb-2 adlı en az iki tip proteine bağlanır. P85; phosphaditylinositol 3 kinase(PI3-kinaz) aracılığı ile katalitik aktiviteyi artırır. Bu yolak GLUT'lar aracılığı ile hücre içerisine glukoz girişini artırır. Grb-2; sos ve ras proteinleri aracılığı ile MAP kinaz aktivitesini artırır. İnsülin reseptör ve postreseptör anomalileri insülin etkinliğini belirlemektedir. İşlevi biten insülin reseptörden ayrılır ve parçalanıp metabolize olur, glukoz taşıyıcıları da endositoza benzer bir mekanizma ile hızla hücre içerisine göç ederler ve glukoz transportu tekrar önceki bazal düzeyine döner (42).

İnsülin 1921'de Banting ve Best tarafından keşfedildikten sonra hızla klinik kullanıma girdi ve Tip 1 diabetes mellitus'lu hastaların yaşam sürelerini uzattı. Eksojen insülin ile kronik tedavi, bu hormona karşı direncin var olduğunu ima eden yüksek dozlarda insülin ihtiyacı olan kişilerin var olduğunu gösterdi (44). Bu olguların çoğunda insülin direncinin ikinci sebepleri vardı, bunlar içinde; hayvan kaynaklı insülinin kronik kullanımını takiben yüksek

titrelerde insülin antikorlarının gelişmesi (45), insülin iletilmesinde genetik defektlerin bulunması sayılabilir (46).

Tip 2 diabetes mellitus gelişiminde insülin direncinin önemli rol oynadığına inanılmaktadır (47). Prospektif çalışmalar, insülin direncinin tip 2 diabetes mellitus gelişiminden 10-20 yıl önce bulunduğunu ve tip 2 DM gelişiminin en önemli ön bulgusu olduğunu göstermektedir (48,49). Dahası insülin direnci tip 2 DM'nin birlikte bulunduğu bir durumdur (46,50,51).

İnsülinin iskelet kasında glukoz alımını uyarıcı ve hepatik glukoz yapımını ve yağ dokusu lipolizini baskılayıcı etkisi, tip 2 DM tanısı konan insülin direnci bulunan tüm olgularda bulunma eğilimindedir (52). İnsülin direncinin karaciğerde iskelet kasından sonra geliştiği ileri sürülmüştür, insülin direncinin gelişmesi sırasında hepatik glukoz yapımı hiperinsülinemi ile uyumsuz olarak baskılanamamaktadır (53). Ek olarak, belirgin hepatik insülin direnci, orta düzeyde yağdan zengin beslenmeye ikincil olarak, periferik insülin direncinin başlamasına yol açmaktadır (54).

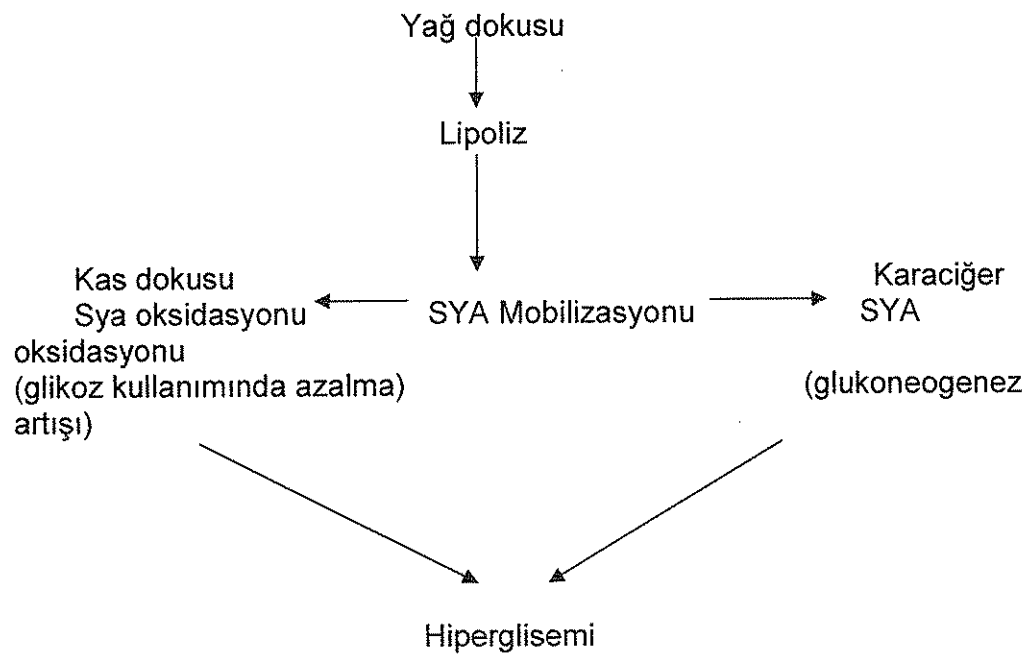
İskelet Kası

Tip 2 DM'nin en sık saptanan bulgusu, genetik yada metabolik faktörlere ikincil iskelet kasındaki insülin direncidir (55). İskelet kası sistemik glukoz homeostazında en önemli dokudur. Çünkü glukoz alımını veya infüzyonunu takiben glukozun yaklaşık olarak %80'ini kullanmaktadır (48). Hem obezite hemde tip 2 diyabetteki ortak bulgu azalmış insülin reseptör substrat 1(IRS-1) ile ilişkili tirozin fosforilasyonu ve 1 fosfotidilinositol 3-kinaz(PI 3-kinaz) aktivitesinin iskelet kasında azalmasıdır (56,57).

Yağ Dokusu

Yağ dokusundaki insülin direnci, insülin tarafından yağ dokusu lipolizininin baskılanmasının azalması ile karakterizedir ki dolaşımda serbest yağ asitleri (SYA) düzeylerinde artma ile sonuçlanır. İnsülinin SYA'leri üzerindeki baskılayıcı etkisi obez, insüline dirençli ve tip 2 dm'lu kişilerde bozulmuştur (58). Obez olmayan insülin direnci olan kişilerde insülinin SYA düzeylerindeki baskılayıcı etkisinde azalmıştır (59).

Normalde yağ dokusunda trigliseridin hormon sensitif lipaz aracılığıyla esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) ve gliserole parçalanması insülin tarafından inhibe edilir. Obezlerde ve tip 2 diyabetiklerde insülinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç gelişir. Obezlerde yağ dokusundan fazla miktarda salınan NEFA tip 2 diyabet gelişmesi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca artan NEFA lipotoksisite yoluyla insülin salınımını, periferik dokularda glukozun tutulumunu ve oksidasyonunu bozarak hiperglisemiyi artırır (39).



Şekil 2.4. Visseral yağ dokusunda artış, kanda serbest yağ asiti ve diyabet gelişimi (60)

Karaciğer

İnsülin endojen glukoz yapımını direk ve indirek mekanizmalarla azaltır. Direk etkisinde portal insülin, glukoz yapımının supresyonunu glikojenolizisi, fosfodiesteraz aktivitesini artırarak inhibe ederek sağlar. İnsülin yine direkt olarak glukoneogenezisi fosfoenolpruvat karboksikiaz transkripsiyonunu insüline bağımlı forkhead transcription factor'u inhibe ederek de sağlar. İnsülin karaciğerde glukoz üretimini indirek olarak iki şekilde etkiler. Birincisi insülin

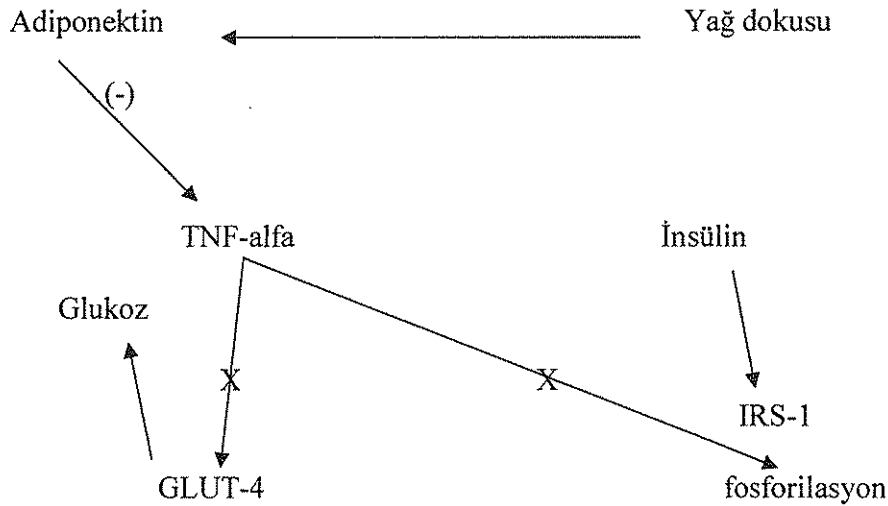
glukagon sekresyonunu sistemik ve parakrin etkileriyle süprese eder. Glukagonun azalması glukojenolizis ve glukaneogenezisin azalmasıdır. İkincisi ise lipolizisi inhibe ederek SYA'ni süprese eder. Karaciğere gelen SYA azalması sonucu hepatik glukoz üretimi azalır. İnsülinin bu direk ve indirek etkilerindeki bozukluklar tip 2 diyabette hepatik glukoz üretiminin artmasında önemli rol oynar (39).

2.5.2. İnsülin Direnci, TNF-alfa ve Adiponektin İlişkisi

Obezitede yağ dokusunda TNF-alfa mRNA ekspresyonu üç misli artmaktadır. TNF-alfa lipoprotein lipaz etkisini bloke eder ve lipolizi uyarır. Lipoliz ile ortaya çıkan SYA'ı karaciğere ulaştırarak hem glikoneogeneze katılarak hiperglisemiye, hemde hepatik lipaz aktivitesindeki artış ile hipertrigliseridemiye yol açar. Sıçanlarda TNF-alfanın nötralizasyonu ile insülin rezistansında düzelmeye sağlanmıştır. TNF-alfanın insülin direncine katkıları IRS-1'in serin fosforilasyonunu artırması, IRS-1 ekspresyonunu azaltması, tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmesi, IRS-1 ve PI3-kinaz arasındaki ilişkinin bozulması sebebiyle GLUT-4 ekspresyonunu azaltması ile açıklanmaktadır. TNF-alfa infüzyonu yapılan ratlarda, insülinle gerçekleşen hepatik glukoz üretiminde baskılanma inhibe olmuş, hepatik glukoz üretiminde baskılanma inhibe olmuş, hepatik glukoz çıkışında artış gözlenmiştir (61,62).

Adiponektin ise yine yağ hücresinde eksprese edilen ve TNF-alfa etkilerini bloke eden önemli bir adipositokindir (61,62). Adiponektinin önemli anti-aterojenik, antidiyabetik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır ve adipositlerde bol miktarda eksprese edilir. Aşırı karın içi yağ kütlesi olan olgularda adiponektin düzeyleri düşüktür, bu durum visseral yağdan TNF-alfa sekresyonunun artması ile açıklanabilir. Yüksek adiponektin düzeyi, yüksek insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. Adiponektin, nükleer faktör-Kappa B (NF-KB) aktivasyonunun baskılanması yoluyla ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu baskılar ve bir çok anti-aterojenik ve antiinflamatuvar özellik gösterir (63). Adiponektin açlık insülin düzeyleri ile ters, insülin duyarlılığı ile doğru orantı gösterir. İnsülin direnci ortaya çıktığında adiponektin düzeylerinin azalmakta, adipöz doku kitlesi az olduğu durumlarda ise artmaktadır. Adiponektin uygulaması ile periferik glukoz alımının arttığı ve hepatik glukoz

çıkışının azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca kas dokusunda AMP tarafından aktive edilen protein kinazı (AMPK) etkileyerek glukozun harcanmasını ve yağ asidi oksidasyonunu artırmaktadır (61,62).



Şekil 2.5. Diyabet, adiponektin ve TNF-alfa ilişkisi

2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tip 2 DM; hızla tanı konup tedavi edilmesi gereken aksi halde mortaliteye yol açabilen akut komplikasyonlara ve birçok organ ve sistemi etkileyebilen kronik komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır (64,65).

Kronik komplikasyonlar diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğunluğundan sorumludur. DM, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 20-74 yaş arası körlüğün en sık nedenidir. Diyabetik nefropati ise ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (65). UKPDS çalışmasında 5100 tip 2 diyabetli hasta izlenmiş, uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada diyabet kontrolündeki iyileşmeye paralel olarak kronik komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın temel sonuçlarında mikrovasküler komplikasyonların genel olarak %25 oranında azaldığı belirlenmiştir. HbA1c'deki %1'lik azalmaya karşılık mikrovasküler komplikasyonların %35, miyokard infarktüsünün %16, diabetes mellitus'a bağlı ölümlerin %21 oranında azaldığı rapor edilmiştir (66).

DM kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastaların %65'inde ölüm kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir (67).

Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar da ayrıca mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık) komplikasyonlar olarak ayrılır. Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresine bağlı olarak artar ve genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM'da uzun bir asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden hastaların bir çoğunda tanı anında kronik komplikasyonlar olabilir. Ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde DM sıklığı giderek artmaktadır. Kaynakları zaten kısıtlı olan bu toplumlarda, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tedavi maliyetleri nedeniyle sağlık harcamalarının artacağı, üretkenliğin azalacağı ve ülke ekonomilerinin olumsuz etkileneceği açıktır (60).

Diyabetes mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır (68).

Akut (metabolik) komplikasyonlar

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

- 1) Makrovasküler komplikasyonlar:
 - Kardiyovasküler hastalıklar
 - Serebrovasküler hastalıklar
 - Periferik damar hastalığı
- 2) Mikrovasküler komplikasyonlar:
 - Diyabetik nefropati
 - Diyabetik retinopati

- Diyabetik nöropati

2.6.1. Diyabetik Nefropati

Çoğu ülkede son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan en önemli neden diyabetik nefropatidir (DN) ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetikler oluşturmaktadır (69,70). Tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık olarak %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra nefropati ortaya çıkmakta ve bu hastaların çoğunluğunda klinik nefropati geliştikten sonraki 10 yıl içerisinde böbrek yetmezliği ile sonlanmaktadır (71). Tip 2 diyabetik hastalarda nefropati prevalansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğunu göstermektedir (71,72).

Diyabetik nefropatinin başlamasının önemi yalnızca terminal böbrek hastalığına yol açması değildir. Proteinüri gelişmesi gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi de büyük ölçüde artırmaktadır (73). Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında, hipergliseminin diyabetik nefropatinin gelişmesinde anahtar rolü oynadığı kanıtlanmıştır (74).

Diyabetik nefropati için risk faktörleri

- Albuminüri
- Genetik elverişlilik (etnik köken, ACE geni, aile öyküsü)
- Tanı yaşı ve diyabet süresi
- Glisemik kontrol
- Kan basıncı kontrolü
- Dislipidemi
- Sigara
- Diyetteki protein miktarı

Tablo 2.3. Diyabetik nefropatide görülebilen morfolojik değişiklikler (75)

Glomerüler lezyonlar	Kapiller bazal membran kalınlaşmaları Diffüz glomeruloskleroz Noduler glomeruloskleroz
Renal vasküler lezyonlar	Renal ateroskleroz ve arteriyoskleroz
Pyelonefrit	Akut ve kronik pyelonefrit Nekrozitan papillit

Diabetik nefropati gelişim süreci Mogensen' in tanımladığı beş evreden geçer. Evre 1 olarak adlandırılan hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresinde glomerüler filtrasyon hızı (GFR) dakikada 135 ml'nin üzerinde olacak değerde %20-40 artabilir, böbreklerin hipertrofik oldukları ultrasonografi ile de gösterilebilir. Evre 2 olarak adlandırılan sessiz dönemde klinik bulgu yoktur. GFR yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Evre 3 yani başlangıç diyabetik nefropati döneminde GFR normaldir. Üriner albumin ekskresyonu (UAE) mikroalbuminurik düzeyde, yani 30-300 mg/gün veya 20-200 mikrogram/dakika arasındadır. Hastanın mikroalbuminurik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. Evre 4 yani klinik aşık diyabetik nefropati dönemi klasik olarak persistan proteinuri (>0,5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde sıklıkla hipertansiyon da vardır. Evre 5 son dönem böbrek yetmezliği evresinde üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar (76,77).

Mikroalbuminüri

Güncel mikroalbuminüri tanımı, idrardaki albumin düzeylerinin 24 saat boyunca toplanan idrarda ölçülmesi halinde 30 ila 300 mg/gün, belirli bir süre boyunca toplanan idrarda ölçülmesi halinde 20 ila 200 mikrogram/dakika yada spot alınan idrardaki üriner albumin/kreatinin oranı(ACR) kullanılarak ölçülmesi halinde 30 ila 300mg/gün arasında olmasıdır (78). Üriner albumin atılımı, infeksiyon, egzersiz yada örneğin alınmasından önceki 24 saat içinde var olan ateşin yanı sıra yetersiz glisemik kontrol, hipertansiyon, protein ve tuz alımı, idrar yolu enfeksiyonu, konjestif kalp yetmezliği ve hematüri de dahil olmak

üzere pek çok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (79). Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlar (80).

İdrarda hafifçe yüksek albumin düzeylerinin varlığı, büyük arter yataklarında ateroskleroza yol açabilen ve mikrosirkülasyonda insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilen yaygın vaskülopati ve endotel disfonksiyonunu göstermektedir (81). Tip 2 diyabeti olan hastalarda, mikroalbuminüri glomerüldeki vasküler hasarın ilk klinik göstergesidir ve vücutta yaygın vasküler hastalığı yansıtmaktadır (82).

Diyabeti olan hastalarda yapılan iki önemli araştırmada tip 1 diyabetik hastalarda yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial-DCCT) ve tip 2 diyabet hastalarında yapılan UKPDS-yoğun glisemi kontrolünün, mikroalbuminuri insidansını tip 1 diyabet hastalarında %39 ve tip 2 diyabet hastalarında %30 oranında azalttığı gösterilmiştir (74,83). ACE inhibitörleri yada ARB'lerin kullanımının üriner albumin atılımını azaltabildiği ve mikroalbuminurinin diyabetik nefropatiye ilerlemesinin geciktirilmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (84).

2.6.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetin ciddi ve en sık rastlanan komplikasyonudur, ayrıca verimli yaşta olanlar arasında rastlanan en önemli körlük nedenlerindedir (85). Diyabetik retinopati prevalansı ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group) ölçütlerinde genel olarak 3-4 yıllık tip 1 diyabetiklerde yaklaşık %20, tip 2 diyabetiklerde ise yine yaklaşık %25 düzeyindedir (86). Yirmi yıllık dm sonunda tip 1 DM'lilerin tamamında diyabetik retinopati (DR) gözlemlenirken tip 2 dm'lerinse ancak %60'ında retinopati saptanmaktadır; ayrıca bu sürede tip 1 diyabetik retinopatilerde proliferatif değişiklikler görünme olasılığı %50 iken tip 2 DM'lerde bu oran %10'un altında saptanmıştır. Diyabetik retinopati yalnızca bir vasküler hastalık değil önceden saptayabildiğimiz bir nörolojik hastalık olarak düşünülmektedir (87). Diyabetiklerde retina tutulumu iki fazda incelenmektedir;

- 1) Nonproliferatif (backgraond) retinopati
- 2) Proliferatif retinopati

2.6.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında değişen oranlarda, insidansının ise yılda yaklaşık %2 olarak bildirilmektedir (88).

Diyabetik nöropatili hastalarda yapılan biyopsi ve otopsi çalışmalarında tipik lezyonların periferik sinir aksonlarında olduğu tesbit edilmiştir. Kalın ve ince miyelinize sinir liflerinin kaybı veya hasarlanması ile birlikte Wallerian dejenerasyon, segmental ve paranodal demiyelinizasyon ve endonöral konnektif doku proliferasyonu oluşur. Tip 1 DM'de primer aksonal değişiklikler, tip 2 dm'de ise primer Schwann hücre patolojisi daha belirgindir (89).

Günümüzde altı ayrı fakat birbiri ile ilişkili faktörün diyabetik nöropati patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler sorbitol, hipoksi, iskemi, nonenzimatik glikolizasyon, oksidatif stres, apoptozis ve değişen nörotrofizimdir (60).

Diyabetik nöropati proksimal veya distal sinirleri ve duyu, motor veya otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur. Kalın liflerin (A alfa ve A beta) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi ile vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşur. İnce liflerin (C-lif ve A sigma) etkilenmesi sonucunda da disestezi, hiperestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişir (88).

2.7. Diabetes Mellitus'un Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetiklerde makrovasküler hastalık özelliklerinin diyabetik olmayanlardaki lipid birikimi, düz kas hücre artışı, monosit, fagosit ve kalsifikasyonlar içeren aterosklerotik plağın özelliklerinden bir farkı yoktur. Sadece ateroskleroz diyabetiklerde daha genç yaşta başlar ve daha hızlı ilerleme gösterir. Cinsiyet farklılığı yoktur, erkek ve kadınlar eşit olarak etkilenir. Tip 2 diyabetik bireylerin ölüm nedenleri arasında aterosklerotik kalp hastalıkları %85 oranı ile ilk sırayı alır. Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik olmayan bireylerle kıyaslandığında 2-8 kat fazladır (90). Özellikle insülin direncinin bulunduğu tip 2 DM'da hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi

proliferasyonunu uyararak, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır (37).

2.7.1. Diyabet ve Ateroskleroz

Ateroskleroz, arter duvarında tromboz, fibröz, vasküler lipid depolanması ve inflamasyon komponentlerinin bulunduğu ilerleyen bir hastalıktır. Başlangıç lezyonu ve yağlı çizgilenme, intima tabakasında makrofajlar ve köpük hücrelerinin artmasıyla ilişkili olarak dağınık lipid kümelerinin görülmesini ifade etmektedir. Bu lezyonların klinik öneminin olmamasına ve gerileyebilmesine rağmen, ileri dönem kompleks plakların öncüsü olması açısından değerlidir(91).

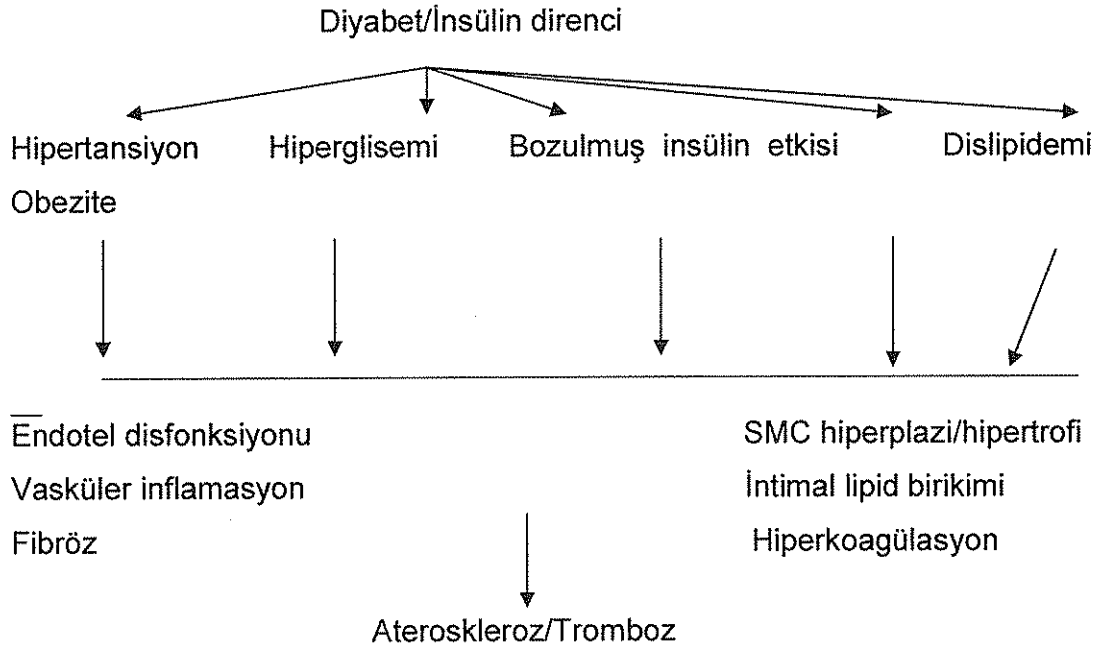
Koroner atarektomi materyalleri histopatolojik olarak incelendiğinde lipitten zengin ateromatöz doku alanının diyabetik hastalarda %7 iken diyabetik olmayanlarda %2 olduğu ve koroner trombüs insidansının diyabetik hastalarda %62 iken diyabetik olmayanlarda %40 olduğu gösterilmiştir (92).

Tip 2 diyabetli vakaların koroner arter atarektomi materyalleri aynı yaş ve cinsiyetteki diyabetik olmayan vakalarla karşılaştırılırsa, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) antijeninin iki kat artmış olduğu ve immünoreaktif ürokinaz plazminojen aktivatör seviyelerinde azalmış olduğu gösterilmiştir (93).

Diyabet, endokrin hastalığının yanısıra aynı zamanda “kardiyovasküler” bir hastalıktır; KKH sıklığı, tip 1 dm’de %20, tip 2 dm’de ise %25- 45’tir ve diyabette en sık ölüm nedeni de KKH’dır (%55) (6). Akut koroner olaylar ve mortalite diyabetiklerde 3 kat fazla olup diğer risk faktörlerinin eşliğinde 5 kat fazladır (94). Diyabetik hastalarda (özellikle Tip 1 DM) ayrıca “sessiz miyokard infarktüsü (MI) ve sessiz iskemi” siktir (95) ve bu durum retinopati ile nöropati eşliğinde daha belirgindir . Uzun süreli ve yükselmiş glikozillenmiş hemogloblin (HbA1c) düzeyi ile karakterize tip 2 diyabette, KKH ve ölüm riskinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir (96). Ayrıca koroner by-pass (KABG) ve anjiyoplasti hastalarının %25’i diyabetiktir (97). Diğer risk faktörleriyle yakın ilişkisi ve MI mortalitesinin yüksek (4-6 kat) olması nedeniyle diyabet, KKH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (98).

İnsülin rezistansı ve diyabetin aterosklerotik etkileri; proaterojenik dislipidemi, insülin etkisinde bozulma veya insülin eksikliği, hiperglisemi gibi metabolik anormalliklerden veya sıklıkla birlikte görüldüğü hipertansiyon ve obezite gibi nedenlerden ortaya çıkmaktadır. Ek olarak vazoaaktif hormonlar, sitokinler ile anjiyotensin II, TNF-alfa ve vasküler endotelial büyüme faktörü bu metabolik anormalliklere katkıda bulunmakta ve süreci olumsuz etkilemektedir. Bu metabolik ve hormonal bozukluklar, ateroskleroz ve tromboza yol açan endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon, düz kas hücresinde büyüme, vasküler intima tabakasında lipid depolanması, fibröz ve hiperkoagülopatiyeye neden olmaktadır (7).

Diyabette, en sık rastlanan lipid bozukluğu trigliserid (TG) yükselmesidir. LDL-K düzeyi çok kez normale de bunun TG içeriği normalden fazladır ve küçük, yoğun (aterojen) LDL partiküllerinden oluşur. Diyabette HDL-K azalmıştır, bunda eşlik eden abdominal yağ artışının (obezite) ve artmış TG düzeylerinin rolleri de vardır. Son zamanlarda gerçekleştirilen metaanaliz çalışmaları, yüksek trigliserid düzeyinin de koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (99). Sonuç olarak; diyabette meydana gelen trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, küçük yoğun LDL kolesterol yüksekliği ile bütünleşen "lipid triadı" veya "aterojenik dislipidemi" olarak da adlandırılan bir lipid profili ortaya çıkmaktadır. IL-6 seviyesinin de diğer akut faz reaktanlarıyla birlikte diyabetteki HDL kolesterol düşüşü ve trigliserid artışıyla giden dislipidemide arttığı gösterilmiştir. CRP ve fibrinojen düzeyleri de trigliserid düzeyi yüksekliği ve HDL kolesterol düzeyinin düşüklüğü ile korelasyon gösterir (100).



Şekil 2.6. Diyabette insülin direnci ateroskleroz ilişkisi ve risk faktörleri (101)

Diyabetiklerde görülen aterosklerotik lezyon, şu özellikleri ile genel aterosklerotik lezyondan bazı farklılıklar gösterir:

- 1- Diyabetik lezyon, erken gelişen, diffüz, ilerleyici lezyondur.
- 2- Aktif inflamasyon içerir (Yoğun T-Lenfosit ve Makrofaj, artmış TNF-alfa ve MMP aktivitesi)
- 3- Plak kararsızlığı vardır.
- 4- Total ve subtotal oklüzyon siktir.
- 5- Restenoz fazladır ve kollateral gelişimi azdır.
- 6- Otonom nöropati siktir (Aritmiye bağlı ölüme yol açar, sessiz miyokard İnfarktüsü ve iskemi nedenidir) (96).

Sonuç olarak diyabet, KKH risk eşdeğeridir ve diğer risk faktörleri eşliğinde çok daha fazla olmak üzere, akut koroner olaylar ve ölüm gelişiminde başlıca rol oynamaktadır. Diyabette kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü KKH ve kardiyak olay sıklığını % 40 oranında azaltır (102). Ayrıca diğer risk faktörlerinin modifikasyonu ile aterom plağının ilerlemesini önlemek, yani lipid içeriğini ve inflamatuvar özelliği azaltmanın mümkün olduğu gösterilmiştir (103). Sonuçta ateroskleroz gelişmesi önlenabilir veya geciktirilebilir; lezyonlar geriletebilir ve koroner olaylar azaltılabilir.

2.7.2. Diyabet ve Endotel Disfonksiyonu

Aterogenez sürecinde en erken ortaya çıkan patoloji endotel disfonksiyonudur. Sağlıklı endotelde vazokonstriktörler ile vazodilatörler, büyümeyi inhibe veya stimüle eden faktörler, prokoagülan ve koagülan maddeler arasında mevcut olan denge ateroskleroz gelişimini engeller. Endotelden sentezlenen nitrik oksit (NO) vazodilatasyon etkisinin yanı sıra, vasküler düz kas hücre migrasyonunu, büyümesini, trombosit agregasyonunu, monosit ve makrofaj adezyonunu ve inflamasyonu inhibe edici özelliktedir (104).

Diyabet ortaya çıkmadan önceki dönemde bile endotel fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterilmiştir (105). Yalnızca aşikar diyabetiklerde değil, bozulmuş glukoz toleransı saptanan veya ailesinde tip 2 DM bulunan fazla kilolu olgularda da endotel fonksiyonları bozulmaktadır (106). Diyabet ve hipertansiyonu olan bireylerde endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalık riskinin artmasında önemli rol oynar (107).

Diyabetik olgularda NO sentezinde ve bunun tüm etkilerinde azalma olduğu bilinmektedir. Diyabette kronik hiperglisemi sonucu reaktif oksijenlerin artması, NO'ın peroksinitrite dönüşerek parçalanma ömrünün kıaldığını göstermektedir. Bu teoriye göre nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz yoluyla diyabette vasküler süperoksit üretiminin arttığı ve C vitamini gibi antioksidan tedavilerle endotel bağımlı vazorelaksasyonun düzeldiği gösterilmiştir (108). Bunun yanı sıra, endotel aktivasyonunu gösteren VCAM ve ICAM gibi adezyon moleküllerinde ve endotelin-1 düzeylerinde artış olduğu da gösterilmiştir (60).

İnsülin direncinin olduğu tip 2 DM gibi durumlarda insülin sinyalizasyonunda meydana gelen değişiklikler nedeniyle insülin reseptörlerine bağlı yollar farklı biçimlerde etkilenir. Fosfoinozid 3 kinaza bağlı reaksiyonlar sonucu eNOS enziminin fosforilasyonu ve aktivasyonu azalır. Bu azalma NO üretimindeki azalmaya katkıda bulunabilmektedir (109).

Diyabet arteriyel subendotelyal alanda monosit infiltrasyonuna aracılık eden lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, vasküler düz kas fizyolojisi, koagülasyon, hemodinami ve vasküler tonusu etkileyen faktörlerin ve vazoaktif hormonların endotel hücrelerinde sentezini değiştirir. Ek olarak

diyabet, vasküler intersitisyumda molekül geçişini ve transendotelial permeabiliteyi artırarak endotelin bariyer fonksiyonunu bozar (7).

Abdominal obezitede yağ doku kaynaklı serbest yağ asitleri ve TNF-alfa direkt etki göstererek endotel disfonksiyonuna yol açmakta, IL-6 ise inflamasyonu artırarak indirekt endotel hasarı yaratmaktadır. Sonuçta tip 2 DM'de insülin direncine bağlı olarak ve metabolik parametreler bozulmadan önce ortaya çıkan bir endotelial disfonksiyon bulunmakta ve bu patoloji ateroskleroz sürecini başlatmaktadır (104).

Yapılan bir çalışmada endotel disfonksiyonu ile akut faz reaktanları arasında pozitif korelasyon olduğu öne sürülmüştür . Akut faz reaktanlarından özellikle CRP, endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Aynı zamanda inflamatuar sitokinlerin endotel bağımlı vazodilatasyonu bozduğu gösterilmiştir (110).

2.7.3. Serebrovasküler Hastalık

Beyine kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar ve hiperkoagülabilité yaratan faktörlerin de yardımı ile diyabetiklerde bu damarlarda sıklıkla trombüs oluşur. DM'de trombotik inme riski 2-6 misli artmıştır. İnmeye bağlı ölümlerin %7 sini diyabetikler oluşturur. Diyabetiklerde tüm ölümlerin %25'i inme nedeniyle olmaktadır. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta, daha fazla sekel bırakmaktadır. Serebrovasküler hastalık (SVH) kadınlarda daha sık ve daha ölümcüldür. Diyabetik SVH'ı olanlar ya asemptomatik bir üfürüm duyarak tanınırlar veya geçici iskemik atak tablosu ile doktora başvururlar. Kanama tipi inmeler, diyabetik hastalarda ancak %8 oranındadır (37).

2.7.4. Periferik Arter Hastalığı (PAH)

Diyabetik hastalardaki PAH diyabetik olmayanlardakinden farklı olarak daha erken yaşta başlar, daha sık görülür ve daha hızlı ilerler (37). Diyabetik hastalarda alt ekstremitelerde tutulum genellikle bifurkasyonun altında iken diyabetik olmayanlarda daha proksimal damarlarda, femoral, iliak arter ve aortadadır (90).

UKPDS çalışma sonuçlarına göre HbA1c deki her %1'lik artış PAH riskini %28 artırmaktadır (111). Hiperglisemi ve sigara içiminin birlikte ilerli glikozilasyon son ürünlerinin oluşmasına ve damar duvarında artmış oksidatif strese sebebiyet vererek PAH'ın oluşmasına sebep verdiği düşünülmektedir (112,113). Bir çok çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda PAH ile aterojenik dislipidemi (artmış trigliserid, azalmış HDL, artmış LDL) arasında yakın ilişki bulunmuştur (114,115). Ayrıca artmış plazma homosistein seviyesi PAH'nın ilerlemesini hızlandırmaktadır (116). PAH'ı olanlarda akut faz proteinleri, sitokinler, beyaz hücre sayısı yüksek olarak bulunmuştur (117).

PAH olan hastalardaki faydaları kardiyovasküler hastalık üzerine olumlu etkilerine dayandırılarak tüm hastalara antiagregan tedavi başlanmalıdır (118).

2.8. Diyabet ve İnflamasyon

Diyabetik hastalarda CRP düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasında saptanan güçlü ilişki ateroskleroz etyopatogenezinde inflamasyonun rolüne işaret etmektedir. *Helicobacter pylori*, *Clamidy* ve *Sitomegalovirus* gibi enfeksiyon ajanlarına karşı gelişmiş olan antikolar ile CRP artışı arasında pozitif bir korelasyon bulunmakta ve bu veriler enfeksiyonun inflamasyonu tetiklediğini düşündürmektedir (8). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar insülin direnci ile inflamatuvar göstergeler arasında çok daha güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. İnsülin direnci sendromunun varlığında yalnız CRP değil, inflamasyonla ilişkili diğer göstergeler olan TNF-alfa, IL-6 ve fosfolipaz A2 düzeyleri yükselmekte, proinflamatuvar sitokinler artmakta, endotel aktivasyonu ve hasarı gelişmekte ve koagülasyon sistemi aktive olmaktadır (9). TNF- α , IL-6, CRP gibi inflamatuvar araçların artışı kardiyovasküler olaylar ve aterosklerozisin ilerlemesinin bir göstergesi olan karotis arter intima kalınlığının artışı ile birlikte dir. Bu bulgular insülin direnci ve ateroskleroz zemininde aynı oluşumların rol oynadığını ve birbiriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (10).

Obez ve insülin direnci saptanan bireylerde inflamatuvar sitokinlerin artışından ön planda yağ dokusu sorumlu tutulmaktadır. Yağ dokudan alınan venöz kan örneklerinde IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu artışın insülin

direncinin diğere göstergeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Obez insanlarda TNF- α düzeyi ve adipoz dokuda TNF- α sunumu artmıştır. Serum IL-6 ve CRP düzeyleri obezlerde ve tip 2 dm'da artmaktadır (10). Bu da vücuttaki yağ dokusu artışıyla kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu akut faz yanıtının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak diyabet ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir (119). Enfeksiyonlar ve insülin direnci dışında inflamasyonu tetikleyen bir diğere faktör ise ileri glikozilasyon son ürünleridir (9).

Akut faz cevabında çeşitli proteinler üretilir ve genelde bu üretim yeri karaciğerdir. Karaciğerde doku hasarına ve enfeksiyona yanıt olarak üretilen bu proteinler, pozitif veya negatif faz reaktanı olarak isimlendirilir. Negatif faz reaktanlarının başlıcaları; albumin, transferrin, kortikosteroid bağlayıcı protein, pozitif akut faz reaktanlarından ise CRP ve serum amiloid A başlıcalarıdır. Ayrıca fibrinojen, IL-6 ve Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi akut faz reaktanı sitokinler, plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1), haptoglobulin, α -1asit glikoprotein, hemopeksin, α -2 makroglobulin, doku faktörü, ferritin, seruloplazmin, C3, C4 gibi kompleman bileşenleri pozitif akut faz reaktanlarıdır (9).

2.9. Ateroskleroz ve İnflamasyon Belirteçleri

2.9.1. C-Reaktif Protein

CRP normalde çok düşük serum seviyeleri bulunan bir akut faz proteindir. Çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, fiziksel travma, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda serum seviyesi dramatik olarak artar (120). CRP, doku makrofajlarından IL-1 ve TNF- α salınımı arttırarak inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. CRP, DM'da oluşan protrombotik durum ile ilişkilidir ve PAI-1 üretimini arttırarak fibrinolizi inhibe eder (121).

CRP, artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili bir inflamasyon göstergesidir (122). Hem diyabette hemde insülin rezistansında CRP'nin arttığı gösterilmiştir (123). CRP'nin monositlerin kemotaksisini uyardığı ayrıca doku

faktörü salınmasını ve endotelial adezyon moleküllerini artırarak, ateroskleroz ve trombozu ilerlettiği öne sürülmektedir (124). CRP'nin transgenik aşırı üretiminin farelerde aortik aterosklerozu hızlandırdığı bildirilmiştir. Bu da yüksek CRP seviyelerinin ateroskleroza katkısını gösteren önemli bir bulgudur (125).

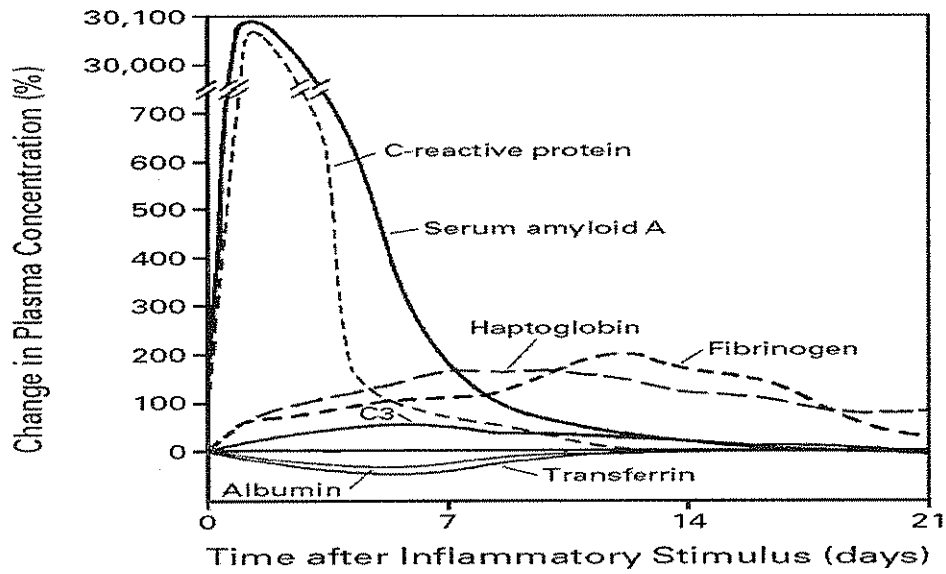
Sağlıklı kişilerin CRP mutlak değerlerini saptayabilmek için yüksek duyarlı (hs-CRP) yöntemler geliştirilmiştir. Hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0.15 mg/L dir (126). Son bilgiler Hs-CRP düzeylerinin ateromatöz lezyonun kırılabilirliğini ve plağın yırtılmaya meylini de yansıtabileceğini düşündürmektedir (127).

Mikroalbuminüri olan hastalarda CRP düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir ve bu da, CRP'nin mikroalbuminüri gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Serum CRP düzeylerinin artmasıyla birlikte mikroalbuminüri prevalansı da artmaktadır. Hem mikroalbuminüri hem de CRP, aterosklerotik bir hastalık sürecini yansıtmaktadır (128).

CRP, erken aterosklerotik plak içinde de saptanmıştır ve CRP'nin karotis arterlerin intima-medya kalınlığı ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (129).

American Heart Association (AHA) ve The Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2003 yılında yayınladığı kılavuz bildiride, HsCRP'nin geleneksel risk faktörlerine yardımcı ve pekiştirici olarak kullanımının uygunluğunu desteklemektedir (130).

Şekil 2.6'da inflamatuvar uyarı sonrasında bazı akut faz reaktanlarının plazma konsantrasyonlarındaki karakteristik değişim paterni gösterilmiştir. İlk yükselen akut faz reaktanının CRP ve SAA (serum amiloid A) olduğu ve serum düzeylerinin diğer akut faz reaktanlarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir (131).



Şekil 2.7. İnflamatuvar uyarı sonrasında bazı akut faz reaktanlarının plazma konsantrasyonlarındaki karakteristik değişim paterni (120).

2.9.2. Fibrinojen

Fibrinojen, koagülasyondaki birçok fonksiyonların yanında inflamasyonda artan bir akut faz proteindir. Fibrinojen trombositlerde glikoprotein IIb/IIIa'ya bağlanır, böylece trombosit kümelenmesini sağlar. Trombin ile trombüsün en önemli bileşeni olan fibrine parçalanır. Fibrinojen plazmada bol miktarda bulunan bir proteindir ve kan akışkanlığına önemli bir katkıda bulunur (132).

Plazma düzeyi 200-400 mg/dl 'dir. Akut faz yanıtı olarak ilk düşünülecek test değildir. Yangıda geç yükselmesi, yarı ömrü uzun olduğu için yangı geçtikten sonra hemen düşmemesi, donmuş plazmada stabilitesi bozulduğu için saklanmış plazmada bakılamaması dezavantajıdır. Yangıda fibrinojen düzeyinin yükselmesi, eritrosit sedimentasyon hızındaki yükselmeden sorumlu faktörlerden biridir (133).

Diyabette ve diyabetle ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda fibrinojen seviyeleri yükselmiştir. Diyabette artmış fibrinojen seviyeleri pro-koagülatif duruma katkıda bulunarak aterotrombozu ilerletebilir (132). Fibrinojen, CRP

gibi birçok kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir ve KVH olanlarda serum düzeyi yüksektir (129).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında batılı populasyonlara oranla ılımlı veya biraz yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır (134).

2.9.3. Homosistein

Homosistein metionin metabolizmasından üretilen tiol içeren aminoasittir. Hiperhomosisteineminin kalıtsal formunda gözlenen aterosklerotik ve trombotik komplikasyonlarının nedenlerinin homosistein olduğu ilk kez Mc Culley tarafından ortaya atılmıştır. Tarihte 1976'da Wicken tarafından vasküler hastalık risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda, genel popülasyonun % 9-15'inde orta derecede hiperhomosisteineminin bulunduğu ve hiperhomosisteineminin diğer risk faktörlerinin etkilerinden bağımsız bir şekilde periferik vasküler, serebrovasküler ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (135).

İnsülin rezistans sendromlarında ve tip 2 diyabette plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir (136) ve bu tip 2 diyabette artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir (137). Çesitli çalışmalar tip 2 diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyindeki artışın mikroalbuminüri ve retinopatiye neden olduğunu göstermiştir (138,139).

Homosisteinin endotel bağımlı vazodilatasyonu bozması ve doku faktörü ekspresyonunu artırması nedeniyle vasküler sistem üzerine zararlı etkiler gösterdiği ileri sürülmektedir. Homosisteinin potansiyel kardiyovasküler olumsuz etkileri daha çok tip 2 diyabetli hastalarla ilişkilidir (140).

Plazma homosistein ve fibrinojen düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve hiperhomosisteineminin plazmaya fazla miktarda fibrinojen salınımına neden olduğu ileri sürülmektedir (141).

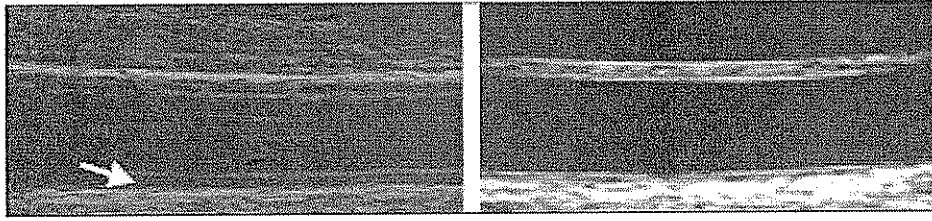
2.9.4. Karotis İntima Medya

Koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak karotis intima-media

kalınlığını (KİMK) ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteryel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır (142). İntima-media kalınlığı ilk olarak 1986'da Pignoli ve ark. (143) tarafından ölçülmüştür. Karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklüklerinin kolay görüntülenebilmesi nedeniyle, KİMK ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (144).

Ultrasonografik olarak intima ve media tabakalarının birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan aterosklerozdan köken almakta iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu faktör düz kas hipertrofisidir (145). Vasküler yataktaki aterosklerozun erken değişiklikleri olarak hastalarda endotel disfonksiyonu veya her iki tabakanın ortak etkilenmesinin göstergesi olan intima-media kalınlaşmasının araştırılabileceği öne sürülmektedir. Genel olarak KİMK'nin kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (146). Bunun yanında KİMK'nin uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da ortaya konmuştur (147).

Yaşa paralel olarak artan KİMK için henüz yaşa özgü standart referans değerler belirlenmemiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda KİMK'nin "gençlerde" 0.75 mm'nin üzerinde çıkması ya da ilgili nüfusa göre belirlenen ortalama değer 1-2 standart sapma üzerinde bulunması anormallik ölçütü olarak kullanılmıştır (148). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMK'nin >0.9 mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (149).



Şekil 2.8. Karotis intima medya kalınlığının normal ve artmış ultrasonografik görünümü (145).

Sağda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; solda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter.

Yılmaz M. ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada inflamasyon belirteçleriyle karotis intima medya kalınlığı arasındaki ilişki incelenmiş olup CRP ve fibrinojen düzeyi ile karotis intima medya kalınlığı arasında doğru korelasyon olduğu saptanmıştır (150).

İnsülin Resistance Atherosclerosis Study çalışması sonucunda insülin rezistansı ile KİMK arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Diyabetli olup kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda KİMK progresyon hızı, diyabeti olmayanlara göre on kat fazla saptanmıştır (151).

Giovanni Targher ve arkadaşlarının 2006 yılında 390 tip 2 diyabetli hastada yaptıkları bir çalışmada D vitamini düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, D vitamini düzeyi düşük hasta grubunda ise HsCRP, fibrinojen, HbA1c düzeyini yüksek ve karotis intima medya kalınlığını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (152).

2.10. D Vitamininin Tarihçesi

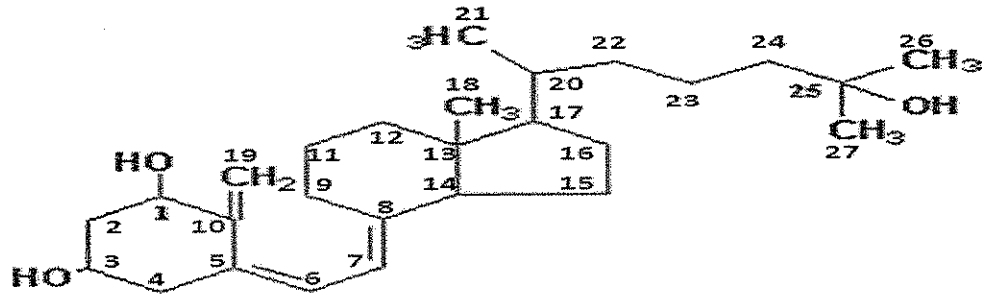
Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (153).

Yıl 1923 'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (154). Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (155).

Yıl 1930'da Windous ve arkadaşları Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D₂ ve vitamin D₃'e dönüştüğünü saptamışlardır (156).

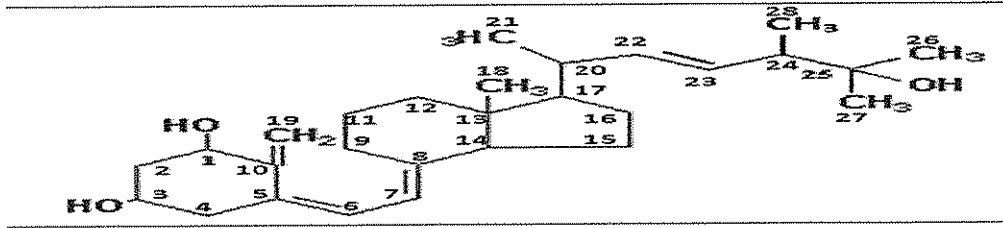
2.11. D Vitamininin Kimyasal Yapısı

Bir siklopentanoperhidrofenentren türevidir. Bu halka sisteminin B halkasının 5., 6. ve 7., 8. karbonları arası ikişer çift bağlı ve 9., 10. karbonları arası açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş durumdadır. İki önemli türevi vardır. Biri kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol'den türeyen vitamin D₃, yani kolekalsiferol, diğeri ergosterol'den türeyen vitamin D₂, yani ergokalsiferoldür. Aralarındaki fark 17 nolu karbon atomuna bağlı yan kolda, kolekalsiferol'de 8, ergokalsiferol'de 9 karbon atomu bulunması ve kolekalsiferolün doymuş, ergokalsiferolün bir çift bağ taşımasıdır (157).



*C₂₇H₄₄O₃, kolekalsiferol, vitamin D₃

Şekil 2.9. Kolekalsiferolün kimyasal yapısı (157).



*C28H44O3 ergokalsiferol , vitamin D₂

Şekil 2.10. Ergokalsiferolün kimyasal yapısı (157).

2.12. D Vitamininin Sentez ve Metabolizması

Vitamin D₃ (kolekalsiferol) ya diyetle alınır (desteklenmiş ürünlerden ve balık yağından) veya ultraviyole (UV) ışınları ile deride 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Bu 7-dehidrokolesterolden sentezlenen vit-D, enleme ve mevsime göre değişen UV ışınlarının yoğunluğuna bağlıdır (158). Güneş koruyucuları ve giyinmenin 7-dehidrokolesterolün D-vitaminine dönüşümünü önlediği bildirilmiştir (159). Biyolojik olarak aktif olması ve mineral metabolizmasını etkileyebilmesi için ve kanser hücrelerinin büyümesinin inhibisyonu ve bazı immün ilişkili hastalıklara karşı koruma gibi diğer pek çok fizyolojik fonksiyona sahip olabilmesi için D-vitamini aktif formuna dönüştürülmelidir (160,161).

D vitamini karaciğere D vitamini bağlayıcı protein (DBP, D vitamini ve metabolitleri için serumda bulunan bir spesifik bağlayıcı protein) ile taşınır. Karaciğerde D vitamini C-25'te bir veya daha fazla sitP450 vitamin D hidroksilaz ile hidroksillenir (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25 gibi) ve 25(OH)D₃ haline gelir. D vitamininin dolaşımdaki esas formu olan 25(OH)D₃ DBP ile böbreklere taşınır. Böbrekte LDL reseptör süper ailesinin bir üyesi olan magalin, 25(OH)D₃'ün hücre içine alınmasında önemli rol oynar (162). Proksimal renal tubülde 25(OH)D₃'nin A halkasının 1. karbon pozisyonunda hidroksillenmesiyle D vitamininin biyolojik etkilerinden başlıca sorumlu olan hormonal olarak aktif formu 1,25(OH)₂D₃ oluşur. 25(OH)D₃'yi 1,25(OH)₂D₃'e metabolize eden sitokrom P 450 monooksijenaz 25(OH)D₃ 1α hidroksilaz (CYP27B1; 1α hidroksilaz) daha çok böbreklerde bulunur. Bu enzim plasenta, monositler ve makrofajlar gibi ekstrarenal alanlarda da bulunmaktadır (163,164). Bu 1α hidroksilasyon reaksiyonu sırasında elektronlar redükte NADPH'dan NADPH-ferrodoksin reduktaza transfer edilir. 1α hidroksilaz

genindeki mutasyonların inaktive edilmesi vitamin D bağımlı rikets (VDDR) tip 1 ile sonuçlanır, bu da 1α hidroksilaz enziminin önemine dikkat çeker (165).

D vitamini bağlayıcı protein'i (DBP) eksik fareleri kullanarak yapılan çalışmalar D vit metabolizması ve işlevinde DBP'nin rolüne yeni bir anlayış getirdi. DBP null (-/-) farelerin serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyeleri wild-tip (WT) farelere nispeten oldukça düşük olduğu halde serum kalsiyum ve PTH seviyeleri DBP -/- farelerde normaldir (166). Dolaşımdaki DBP seviyeleri düşük olan hastalarda da serum kalsiyum seviyelerinin normal olduğu bildirildi (167). DBP'yi kullanarak yapılan daha güncel çalışmalar gösteriyor ki DBP dolaşımdaki total $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ için önemlidir fakat DBP, hücre içine giren ve D vit hedef proteinlerinin sentezini etkileyen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ deposunu etkilemez (168). Bu nedenle $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün direkt ölçümü tüm olgularda biyolojik olarak aktif $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'yi yansıtmayabilir (167). Bu da D vitamininin klinik durumunu değerlendirmek için $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'den daha stabil olan $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün ölçülme nedenini kısmen açıklamaktadır. DBP'den yoksun farelerdeki normal serum kalsiyum seviyelerinin korunmasının, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ye yüksek afinitesinden ötürü vit-D reseptörlerinin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'yi konsantre etme yeteneğinden kaynaklanmış olabileceği öne sürülmektedir (168).

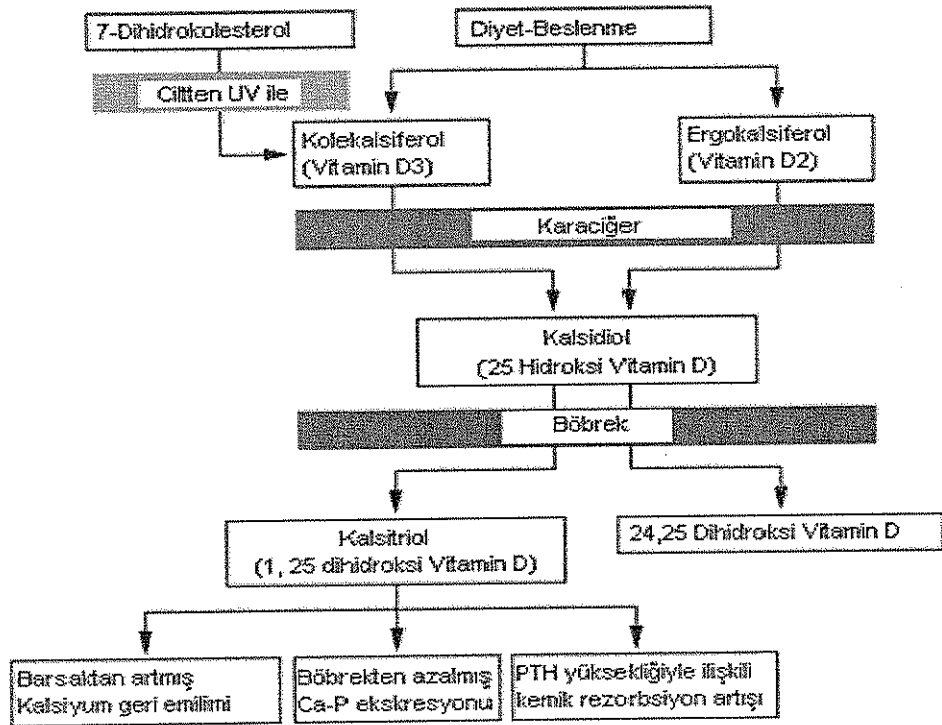
Vitamin D'nin dolaşımdaki major formu $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'dür. Konsantrasyonu 8- 80 ng/ml (20- 200 nmol/L) arasında değişir ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir (169).

Yüksek plazma $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini inhibe ederken $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini uyarır. $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, D vitamininin inaktif formudur (169).

Kemikten salgılanan FGF 23 bir yandan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini yapımını azaltırken diğer yandan böbrek ile barsaktan sodyum ve fosfat emilimini azaltan bir proteindir (169). McCune-Albright sendromunda ve bazı kemik tümörlerinde görülen artmış FGF 23 düzeyleri, $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamini yapımını azaltarak D vitamini eksikliğine neden olur (170,171).

Monosit ve makrofajlar $1\alpha(\text{OH})\text{az}$ eksprese ederler ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretirler. Sarkoizdozlu hastalarda hiperkalsemiye rağmen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimi yüksektir. Renal $1\alpha(\text{OH})\text{az}$ dan farklı olarak, makrofajların yaptığı $1\alpha(\text{OH})\text{az}$ yüksek kalsiyum veya $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ile suprese edilemez (164).

Laktasyonda da yükselen prolaktinin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimini stimule edebileceği iddia edilmektedir. Hipofizer prolaktin sekresyonunu inhibe eden bromokriptinin laktasyondaki hayvanlarda plazma $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiş ve son çalışmalar da 1α hidroksilaz geni transkripsiyonu üzerinde prolaktinin direkt etkisi olduğunu göstermiştir (172).



Şekil 2.11. D vitamini sentezi ve etki mekanizması

2.12.1. Vitamin D Sentezini Etkileyen Faktörler

Olumlu etkileyen faktörler

- PTH
- Kalsitonin
- Büyüme Hormonu
- Östrojen
- Gebelik
- Laktasyon

Olumsuz etkileyen faktörler

- Kan Ca yüksekliği
- Kan P yüksekliği
- Kan $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yüksekliği
- Stronsiyum
- Aluminyum
- Kurşun

-Proksimal tübulde Ca ve P düşüklüğü -Kadmiyum

2.13. D Vitamini Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir (13). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini, DBP(D vitamini bağlayıcı Protein)'ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. Genelde DBP' nin %5'i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. $25(\text{OH})\text{D}_3$ veya $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini total miktarının yalnız %1'inin dolaşımda serbest bulunması, D vitaminin intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (173).

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan VDR aracılığıyla göstermektedir. VDR'ler barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üreten yerlerdir (13,14).

D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere D vitamini yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE'ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretilir.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır. Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır (13).

2.14. $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Ölçüm Yöntemleri (174)

- Kompetitif protein bağlama yöntemi
- High Performance Liquid Chromotography
- RIA (Diasorin)
- ELISA yöntemi
- Kemiluminesans yöntemi

-Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy(LC-MSD Vitamini eksikliği

Vitamin D eksikliği 25(OH)D₃ düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak tanımlanmaktadır. PTH düzeyleriyle D vitamini düzeyleri arasındaki ters ilişki 30 ng/ml düzeylerine kadar devam ettiği için 21-29 ng/ml arasında yetmezlik olarak değerlendirmektedir (175). Genel olarak 0-10 ng/ml düzeylerini yetmezlik, 10-20 ng/ml düzeylerini yetersizlik, 20-30ng/ml düzeylerini hipovitaminozis D olarak ifade eden yayınların yanında (176) en yaygın kabul gören sınır değerler 0-10 ng/ml düzeyinin eksiklik, 10-25 ng/ml arasını yetersizlik olarak kabul eden yayınlar olarak görünmektedir (177).

Çocuklarda rikets yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur. Dünyada 1 milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir (11,12). Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid bezlerinde PTH sentez ve salınımı artmaktadır (178). PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)₂D₃ yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır (178). Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D₃ seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır.

2.15. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler Deri grefti uygulananlar 70 yaşın üstündeki kişiler Güneşe az maruz kalma
Biyoyararlanımın azalması	Obezite Malabsorpsiyon -Yağ malabsorpsiyonu -Kistik fibrozis -Çölyak hastalığı -Whipple hastalığı -Crohn hastalığı

Katabolizmayı arttıran ilaçlar	Antikonvülzan ilaçlar Glukokortikoidler
25(OH)D₃ sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D₃ atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25(OH)₂D₃ sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği Hiperfosfatemi

Genetik hastalıklar

-Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 1: 1 alfa hidroksilaz geninde mutasyon CYP27B1 vardır. Vitamin D yapımı olmaz.

-Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 2: Vitamin D yapımı azalmıştır

-Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 3: 1,25(OH)₂D₃ yapımı artmıştır, yanıt az veya yoktur.

-Otozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets: Fibroblast Growth Factor 23 geninde mutasyon sonucu 1 alfa hidroksilaz aktivitesi azalır.

-X linked hipofosfatemik rikets

Tümör nedenli osteomalazi Tümörün Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF23) salgılaması

Granulomatöz hastalıklar	Sarkoidoz Tuberküloz Bazı lenfomalar Makrofajlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin artması
---------------------------------	--

Hipertiroidizm

Anne sütü ile beslenen infantlar

2.16. D Vitamininin Kalsiyum Metabolizmasıyla İlgili Fonksiyonları

D vitamini kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

1) Barsaklarda 1,25(OH)₂D₃ vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

2) 1,25(OH)₂D₃ vitamininin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂D₃ vitamini

reseptörü bulunur. Hem PTH hem de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor- KappaB) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

3) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (13).

2.17. D Vitamininin Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları

2.17.1. D Vitamini-Raşitizm-Osteoporoz ve Osteomalazi

D vitamini eksikliğinin klinik bulguları çocuklarda rikets olarak adlandırılırken, yetişkinlerde ise osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır (13). İskelet kaslarında $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini için reseptörler bulunmaktadır. D vitamini eksikliğinde hastalar çoğu zaman kemik ve kaslarda ağrıdan şikayet etmektedir. Bu hastalar çoğu zaman fibromiyalji ve nonspesifik kollajen vasküler hastalıklar gibi yanlış tanı almaktadırlar. Fibromiyalji şikayetleri olan hastaların %40-60 oranında D vitamini eksikliği veya osteomalazi mevcuttur (179).

2.17.2. D Vitamini-Tüberküloz

İlk çalışmalar, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'nin ex vivo makrofaj fonksiyonlarına olan etkilerini değerlendirmiş, 2.5 mg'lık tekli oral D vitamini desteğinin makrofajların Basil Calmette Guerin Enfeksiyonu ile in vitro mücadele etme yeteneğini arttırdığını göstermiştir (180). Tüberküloz (Tbc) tedavisinde kullanılan D vitamininin güçlü etkileri, Tbc hastalarına terapi için verilen ilave D vitamini desteğinin (0.25 mg vitamin D/d) balgam smear örneğinde asit-fast bakterinin (AFB) pozitiften AFB-negatif durumuna dönüşüm süresinin azaldığını gösteren çalışmada bulunmuştur (181).

2.17.3. D Vitamini –Tip 1 DM

Düşük 25(OH)D₃ vitamini seviyeleri adolesanlarda tip 1 diyabetin teşhisi esnasında bildirilmiş ve vitamin D desteğinin tip 1 diyabete karşı korumada yararlı etkilerinin olduğunu göstermiştir (182). Multipl skleroz için yapılan hayvan modellerine benzer bir çalışmada, tip 1 diyabet için obez olmayan diyabetik fare kullanılmış ve diyetle D vitamini alımının kısıtlanması sonucu hastalık şiddetinin arttığı gösterilmiştir (183).

On ikinci kromozom üzerinde bulunan VDR genlerindeki belirli varyasyonlarının belirli etnik topluluklarda tip 1 dm riskini artırdığına dair yayınlar vardır (184). CYP27B1 geninde polimorfizm olmasının 1 α (OH)az'ın (lokal) ekspresyonunu azaltabileceği ve 25(OH)D₃'nin 1,25(OH)₂D₃'ye dönüşümünü azaltarak tip 1 dm'ye predispozisyonu artırdığı öne sürülmektedir (185).

Svoren ve ark.'ları tarafından Philadelphia' da yapılan çalışmada yaz aylarında tip 1 DM hastalarının % 51' inde ve kış aylarında % 84' ünde 25(OH)D₃ vitamini düzeyinin 30 mg/dL' nin altında olduğu ve hastalık süresi uzadıkça D vitamini eksikliğinin arttığını bildirmiştir (186).

Mohr ve arkadaşları dünya çapında 51 bölgede 1990-1994 arasında 14 yaşından küçüklerdeki tip 1 DM insidansı verilerini değerlendirdi. Bu araştırmada dünya çapında yüksek UV-B ışını alan bölgelerde tip 1 DM insidans hızının sıfıra yaklaştığı bulundu (187).

2.17.4. D Vitamini-Kanser

Hormon, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan VDR sadece kalsiyum regülasyonunu sağlayan dokularda bulunmaz, diğer hücrelerde özellikle malign hücrelerde de bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hayvanlar üzerinde kalsitriol(1-25(OH)₂D₃)'ün proliferasyon ve diferansiyasyonu azaltıcı etkisi malign hücrelerde gösterilmiştir. Bu durum kalsitriolün kansere karşı koruyucu olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır (15).

Epidemiyolojik çalışmalar yüksek ultraviyoleye maruz kalan bölgelerdeki kanserlerin daha az mortaliteyle seyrettiğini göstermiştir (16). Bu kanserler arasında kolorektal kanser (KRK), prostat kanseri, pankreas kanseri ve meme kanseri bulunmaktadır (16,17). Ayrıca dolaşımdaki 25(OH)D₃ ile kanser

arasında ters bir etki bulunmuştur (188). Bu konuda yapılan en iyi çalışma KRK için geçerlidir. Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki 25(OH)D₃ ve alınan D vitamininin kolorektal adenom insidansı ve rekürrensine ters etkisi olduğu gösterilmiştir (189,190).

2.17.5. D Vitamini-Enfeksiyon Hastalıkları

Viral gribal enfeksiyon sıklığının D vitamin serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal enfeksiyonların arttığı bildirilmektedir (191). Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda %80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür (192).

2.17.6. D Vitamini-İmmün Sistem ve İnflamasyon

D vitamini ve immün sistem arasındaki doğal etkileşim uzun yıllar çözümsüz kalmıştır. D vitamininin makrofaj fonksiyonlarına etkisi immün cevapların düzenlenmesinde D vitaminine ilişkin yeni gözlemlerin merkez noktası olmuştur. Aktif vit D'nin (1,25(OH)₂D₃) immün sistemin bir modulatörü olarak çalıştığına dair kanıtlardan biri immün sistem hücrelerinde (örn, monositler, aktive lenfositler) VDR ekspresyonunun bulunuşuydu (18,19). Ayrıca nukleer VDR'nin aktivasyonunun çeşitli intraselüler yolaklar aracılığıyla transkripsiyonu modifiye ettiği ve immün hücrelerin proliferasyonu ve diferensiasyonunu etkilediği bilinmektedir (193,194).

Uzun yıllar D vitamininin makrofajlar üzerindeki anahtar rolünün, prekürsör monositlerin daha olgun fagositik makrofajlara dönüşümünü stimüle etmek olduğuna inanılmıştır (195). Bu düşünce, insan monosit makrofajlarının dönüşümü sırasında VDR ve 1alfa-hidroksilazın ekspresyonundaki farkın gösterilmesiyle desteklenmiştir (196). Normal insan makrofajlarının interferon gama (IFNgama) ile stimüle olduğu zaman 1,25(OH)₂D₃ sentezi yapabileceği görülmüştür (197).

Pek çok çalışmada 1,25(OH)₂D₃'nin dendritik hücreler (DC) üzerindeki immunsupresif etkileri gösterilmiştir. 1,25(OH)₂D₃, IL-12 üretimlerini azaltabilir

ve IL-10 üretimini arttırabilir, böylece immün modölatör bir DC oluşturur. $1,25(OH)_2D_3$ sadece DC'lerin maturasyonunu engellemez, aynı zamanda matur DC'lerin apoptozunu da arttırır (198). VDR ekspresyonu ilk olarak aktive T hücrelerinde tanımlanmış ve eski çalışmalar bu hücreler üzerinde vit D'nin immun-modölatör etkileri olduğunu gösterdi. Multipl skleroz, tip 1 dm ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar. Th1 ve Th2 hücreler $1,25(OH)_2D_3$ vitamininin direkt hedefleridir (199). D vitamininin otoimmun hastalıkları baskılamasındaki rolünün IL-2 ve IL-4 sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (200,201). Aktif D vitamininin pek çok sitokinin özellikle de IL-2, IL-6 IL-12, IFN- γ , TNF- α ve TNF- β gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı bildirilmiştir. Bu buluş tip 1 DM patogenezi için, özellikle de inflamatuvar süreci ilerlettiği ve insülin üreten β hücrelerinin immun ilişkili yıkımına katıldığı bilinen Th1 immun cevap markerı olan IFN- γ ve IL-12 açısından, önemlidir (20).

Dinlenme halindeki B lenfositler normalde VDR ekprese etmezler (19). Bununla birlikte aktivasyonla VDR ekspresyonu bildirilmiştir. $1,25(OH)_2D_3$ uygulaması proliferasyonu ve immunglobulin (Ig) üretimini azaltır ve apoptozu indükler (202).

D vitamin eksikliği otoimmun hastalıkların insidansını ve şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Multiple skleroz, Sjögren sendromu, Romatoid artrit, Tiroidit ve Crohn hastalığının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (21,22).

Mevcut veriler immün hücreler (örn makrofajlar) ile tetiklenen inflamasyonun insülin rezistansı ve tip 2 dm ile ilişkili olduğuna dikkat çekerek sağlıklı kontrolleriyle karşılaştırıldığında vit D eksikliği olan tip 2 DM hastalarının CRP, fibrinojen ve HbA1C seviyelerinin yüksek olduğunu öne sürmektedir (203). Yazarlar vit D tedavisinin tip 2 dm hastalarında tipik olarak bulunan sistemik inflamasyon belirtçlerini düzelttiğini, muhtemelen bu nedenle β -hücre ömrünü de uzattığını bildirmişlerdir (204).

Çalışmalar kalsitriolün; prostaglandinlerin, stresle aktive olan kinazların ve proinflamatuvar sitokinlerin inhibitörü olduğunu göstermiştir. Kalsitriol COX-2 ekspresyonunda ve PG yolağında inhibitör etki göstermekte ve proinflamatuvar sitokilerin üretimini azaltmaktadır (205).

2.17.7. D Vitamini-Diyabet

Pankreatik β hücrelerinin proinflamatuvar sitokinlere maruziyeti apoptoz ile ölüme neden olarak endoplazmik retikulum stresini azaltmaktadır (206). β hücrelerinin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ile tedavisinin MHC-I moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak, (207) antiapoptotik A20 proteininin ekspresyonunu indükleyerek ve Fas ekspresyonunu azaltarak (208,209) β hücre ölümüne karşı direkt olarak koruyucu olduğu bildirilmiştir.

Vit D'nin glukoz homeostazı için önemli olduğu ve β hücre fonksiyonları üzerinde direkt etkisiyle ilişkili olduğuna dair kuvvetli kanıtlar vardır. Hayvanlar ve insanlar üzerindeki pek çok çalışma vit D eksikliği ile bozulmuş insülin sekresyonu kadar glukoz intoleransı arasındaki doğru orantıya da dikkat çeker (210,211). Dahası bu eksikliğin glukagon gibi diğer adacık hormonları üzerinde değil, insülin üzerinde spesifik bir etkisi olduğu görünmektedir (212). Örneğin vit D eksikliği olan ratlarda glukoz ve sülfonilüre ile stimule edilmiş adacıklar üzerindeki deneyler insülin sekresyonunun ve glukoz toleransının bozulmuş olduğunu açığa çıkartmıştır. Bu bozukluklar vit D takviyesi ile kısmen düzeltildi (210,213). Bununla birlikte bu bozuklukların doğrudan vit D eksikliğinden mi yoksa indirekt olarak hipokalsemiden mi kaynaklandığı henüz net değildir.

Normal hayvanlardan izole edilen adacıklardan sentezlenen ve salınan insülinin yüksek doz $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ varlığında glukoz yüklemesi ile arttırılabileceğini gösteren deneylerde insülin sekresyonu üzerinde vit D'nin faydalı etkilerine dair daha inandırıcı veriler elde edilmiştir (214).

İnsülinin β hücrelerinden ekzositozu ve dolaşımdaki glukoz seviyelerinin ayarlanmasında rol oynayan β hücre glikolizisi için Ca^{+2} 'un önemli olduğu bilinmektedir. Adacıkların $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ile stimülasyonunun sitozolik Ca^{+2} seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (215,216). Vit D inflamatuvar sitokinlerin etkilerini ve üretimini direkt olarak modüle ederek insülin sensitivitesini ve β hücre fonksiyonlarını arttırabilir(23).

Chang-Quan ve arkadaşları tip 2 dm'nin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eksikliği ile karakterize ve renal hasarla ilişkilendirilen anormal vit D metabolizması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (217).

Obesitenin tip 2 DM için önemli bir risk faktörü olduğunu düşünerek obez SHR ve Wistar ratlarında vit D_3 'ün kan glukozu üzerinde faydalı bir etkisi

olup olmadığı araştırılmıştır. SHR ratlarına vit D₃ verilmesi tüm ratlarda kan glukoz seviyelerini değiştirmediği halde bu ratların %40'ında glukoz seviyelerinde yaklaşık %60'lık bir azalma olmuştur. Wister ratlarında vit D₃ verilen tüm hayvanlarda glukoz seviyelerinde önemli bir azalma bulunmuştur (218).

D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve tip 2 DM için risk faktörüdür ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve β hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (24,25).

Vit D eksikliği olan tip 2 DM hastalarına vit D₃ verilmesi insülin ihtiyacını azaltmaya ve serum trigliseritlerini düşürmeye meyil gösterir. Boucher ve ark. intramuskuler D vit ile tedavi edilen riskli hastaların insülin sekresyonu ve C-peptit seviyelerinde geçici bir düzelme olduğunu göstermişlerdir. Bu buluşlara dayanarak 1 ay boyunca 1332 IU vit D₃ alan tip 2 DM'li bir kadın grubundaki küçük bir çalışmada insülin sekresyonunun ilk fazında bir artış ve azalmış insülin rezistansına karşı bir eğilim gözlemlenmiştir (219).

Diyabet, kardiyovasküler hastalık veya kanser öyküsü olmayan 1,580,957 kadını kapsayan 20 yıldan uzun süren Hemşirelerin Sağlık Çalışması'nda 1200 mg'dan fazla kalsiyum ve 800 IU'dan fazla D vit'nin günlük kombine kullanımının 600 mg ve 400 IU'dan az kalsiyum ve D vit alımı ile karşılaştırıldığında tip 2 DM riskinde %33'lük bir azalmayla ilişkilendirilmiştir (220).

Yakın zamanda yapılan bir New Zealand çalışması insülin rezistansı olan Güney Asyalı kadınların vit D desteği aldıktan sonra önemli düzeyde azalma olduğu kanıtlamıştır (221). Minish Mobile Clinic tarafından 2008'de toplanan iç içe olgu kontrol çalışmaları analiz için biriktirildi. Bu sonuçlar yüksek D vitamini durumunun tip 2 DM'ye karşı koruma saęladığđ hipotezini destekledi (26).

Gestasyonel diyabet tanısı almış gebe kadınlara intravenöz 1,25(OH)₂D₃ enjekte edilerek yapılan bir çalışmada bu kadınların açlık glukoz seviyelerinde geçici bir yükselme görülürken şaşırtıcı şekilde insülin

seviyelerinde de bir azalma görüldü. Bu çelişkili görünen sonuçlar ön görüyor ki vitamin D insülin sensitivitesini arttırarak selüler glukoz absorpsiyonunu doğrudan arttırabileceği öngörmektedir (222).

NHANES çalışması sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında glomerüler filtrasyon hızı(GFR) ciddi azalan kişilerde 25(OH)D₃ seviyelerinin oldukça azaldığını kanıtladı. Ek olarak 25(OH)D₃ seviyeleri yüksek kişilerin insülin rezistansının glukoz homeostaz değerlendirme modeli (HOMA-IR) de düşüktü fakat 25(OH)D₃ seviyeleri β hücre fonksiyonu ile (ve de HOMA tahmini ile) korele değildi (222).

2.17.8. D Vitamini-Endotel Disfonksiyonu-Kardiyovasküler Sistem

Diyabetik hastaların %65 kadarı kalp yetmezliği ve inme nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Son veriler kan basıncı regülasyonu ve kardiyovasküler sağlık üzerinde vit D'nin önemli bir rolü olduğunu öne sürmektedir. D vitamini eksikliği olan yetişkinler myokard infarktüsü (MI) geliştirme açısından %50 daha fazla riske sahiptir (27).

1,25(OH)₂D₃ antinflatuar etkiye sahiptir ve C reaktif protein(CRP) ile IL-10 üretimini azaltır (29,30). Ayrıca, 1,25(OH)₂D₃, diyabetli hastalardan elde edilen makrofajlardaki asetilenmiş veya oksitlenmiş düşük dansiteli lipoprotein kolesterolde azalmayla köpük hücre oluşumunu süprese eder (223). 25(OH)D₃ 25 ng/mL üzerine çıktığı zaman periferik vasküler hastalıkların gelişiminde %80 azalma olması bu bulguyla açıklanabilir (224).

Sene 1979'da Rostand daha yüksek enlemlerde yaşayanların artmış hipertansiyon riskine sahip olduğunu bildirmiştir. Çalışmalar, artmış vitamin D alımının hipertansiyon riskini azalttığını göstermiştir. Hastaların 3 ay boyunca haftada 3 kere vitamin D üretimini uyaran güneş ışığına maruz kalmaları dolaşım 25(OH)D₃ seviyesinin %180 artmasını ve diyastolik ve sistolik kan basıncının 6 mm Hg azalmasını sağlar (225).

Kardiyomyositler, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri gibi çeşitli dokular VDR ekprese ettiği ve vit D selüler proliferasyon ve diferansiyasyon kadar inflamasyonu da etkilediği için vit D kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltabilir (28). Aterosklerozun Multi-Etnik

Çalışması'nda düşük 25(OH)D₃ seviyeleri koroner arter kalsifikasyonu açısından artmış riskle ilişkilendirilmiştir (226).

Yapılan hayvan deneylerinde D vitamini reseptör defekti olan farelerde, D vitamini ilişkili sinyal iletimindeki iletim bozukluğuna bağlı kardiyomiyositlerin aşırı uyarıldığı ve buna bağlı ventrikül hipertrofisi geliştiği gösterilmiştir. Hipertansif kobay çalışmalarında kobaylardan 13 hafta süresince 1,25 (OH)₂ vitamin D verilen grupta, aktif D vitamini verilmeyen grup karşılaştırıldığında aktif D vitamini verilen grupta kalp dokusunun ağırlığının daha düşük, miyokarddaki kollajen miktarının ve sol ventrikül çapının daha az saptandığı gösterilmiştir (227).

2.17.9. D Vitamini-Tip 2 Diyabet-Retinopati İlişkisi

İskemik retinopatili farelerde 1-25(OH)₂D₃ 'ün endotelial hücre proliferasyonunu inhibe ederek retinal neovaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir (228).

Aksoy H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 dm' li hastalarda diyabetik retinopatinin şiddetiyle serum 1-25(OH)₂D₃ düzeyi arasında ters ilişki saptanmıştır (229).

Transgenik retinoblastom ve iskemik retinopatili fare modellerinde yapılan çalışmalarda yüksek 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinin angiogenezi baskıladığı gösterilmiştir. Bu da D vitamini ile vasküler endotelial growth faktör (VEGF) arasında bir ilişki olduğu ile açıklanabilir. Kolekalsiferol (1,25(OH)₂D₃) ilavesi VEGF'nin indüklediği proliferasyonu aortik endotelial hücre kültürlerinde azaltmaktadır (230).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mayıs 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 40-65 yaş arası 80 tip 2 DM'li hasta alındı. Kronik herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü kişiler arasından seçilen 30 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Geçmişinde myokard infarktüsü, koroner arter by-pass cerrahisi, periferik arter hastalığı, inme öyküsü olan ve anjina pectoris veya iskemiye düşündüren EKG bulguları olup anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar makrovasküler hastalığı olanlar grubuna dahil edilmiştir. Bilinen herhangi bir myokard infarktüsü, koroner arter by-pass cerrahisi, periferik arter hastalığı, inme öyküsü veya anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetik hastalar makrovasküler hastalığı olmayanlar grubuna dahil edilmiştir. Alınan öykü ve yapılan fizik muayenede anlamlı patoloji saptanmayan hastalar kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, tansiyon değerleri, diyabet süresi, tedavi tipleri, ek hastalıkları ve buna yönelik aldıkları ilaçları kaydedilmiştir. Çalışmanın başlangıcında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulundan 2/10/2010 tarihli 7 sayılı onay alındı. Hastalardan yazılı ve imzalı onam alındı. Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 40-65 yaş arası Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı bulunan hastalar
- 40-65 yaş arası sağlıklı, bilinen hastalığı olmayan gönüllüler
- Bilgilendirilmiş onay kağıdını imzalayanlar

Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- 40 yaş altı, 65 yaş üstü hastalar
- D vitamini kullananlar
- Bilinen osteomalazi tanısı olanlar
- Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı bulunan hastalar
- Demansı ve malignitesi olan hastalar
- Nöropsikiyatrik hastalığı bulunanlar

Akut ve kronik böbrek yetmezliği tanısı bulunan hastalar
Aktif enfeksiyonu bulunan hastalar
Yakın dönemde inme, ketoasidoz geçirmiş olanlar

Hasta Değerlendirmesi

Tip 2 DM tanı kriteri olarak ADA kriterleri göz önüne alındı. Tip 2 diabetes mellitus tanısı olup makrovasküler komplikasyonu olmayanlar 1. grup, tip 2 diabetes mellitus tanısı olup makrovasküler komplikasyonları olanlar 2. grup ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşanlar 3. grup olmak üzere hastalar 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastaların sigara, insülin, oral antidiyabetik ilaç, antilipidemik ilaç kullanımı kaydedildi.

Kontrol grubundan ve tip 2 diabetes mellitus'lu hasta gruplarından Jelli biyokimya tüplerine alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 6500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz edilinceye kadar - 80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Hastalardan 8 saatlik açlık sonrası ve kahvaltı yaptıktan 2 saat sonra tokluk kanları alınarak jelli biyokimya tüplerine alındı. Biyokimya laboratuvarında açlık kan glukozu ve tokluk kan glukozu değerleri ölçüldü. Ayrıca yine 8 saatlik açlık sonrası alınan kanlardan hematoloji laboratuvarında sedimantasyon ve fibrinojen çalışıldı. Biyokimya laboratuvarında açlık kan örneklerinden insülin, cpeptit, parathormon, LDL kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, homosistein, hsCRP, kreatinin, HbA1c ve adiponektin düzeyleri, farmakoloji laboratuvarında 25(OH)D vitamini düzeyleri ölçüldü. Tüm hastaların açlık insülin ve glukoz değerleri kullanılarak açlık insulin düzeyi($\mu\text{U/mL}$) x açlık plazma glukoz düzeyi (mmol/L) /22,5 (HOMA-IR) formülü ile insülin dirençleri hesaplandı.

Mikroalbuminuri varlığını tesbit etmek ve kreatinin klirensini hesaplamak için hastalara sabah ilk idrarı takiben 24 saat boyunca plastik şişelere idrarları toplatılıp toplanan idrar miktarı kaydedildi ve bu idrardan plastik tüplere örnek alınarak biyokimya laboratuvarında ölçümleri yapıldı.

Tüm diyabetik hastalara ayrıntılı nörolojik muayene ve gerekli hastalarda elektronöromiyografi yapılarak periferik nöropati varlığı

değerlendirildi. Otonom nöropati varlığı; EKG hız testi, 30/15 oranı ve yatar-oturur-ayakta tansiyon değerleri ölçülerek tesbit edildi.

Tüm hastalara retinopati varlığı açısından göz hastalıkları bölümünde göz dibi muayenesi yapıldı.

Tüm hastaların kan basınçları, en az 15 dakikalık istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sessiz bir odada aynı sfigmomanometre ile ölçüldü ve sonuçlar, sistolik ve diyastolik kan basınçları olarak kaydedildi. Tansiyon değerleri 140/80 mmHg'nin üzerinde saptanan hastalar hipertansif olarak değerlendirmeye alındı. Hastaların vücut kitle indeksi kilo (kg) /boy² (metre) formülü ile hesaplandı.

Hastaların Karotis İntima Medya Kalınlık Ölçümü

Hastaların karotis intima medya ölçümleri sırt üstü yatar pozisyonda, başları arkaya eğimli olacak şekilde, kimin diyabetik olduğunu bilmeyen tek hekim tarafından, tek kör olarak, aynı odada, Philips marka ultrasonografi cihazı ile değerlendirildi. Diyabetik hastalar ve kontrol grubu B-mod ultrasonografi tekniğini uygulayacak uzmana kontrol ya da hasta grubunda olduğu belirtilmeden incelenmiştir. İncelemede 7,5 MHz'lik prob kullanılmış, sağ ve sol karotis arter intima media kalınlıklarına bakılmıştır. Bilateral ana karotid arter bulbusundan itibaren ilk 3 cm'lik bölge içinde 1 cm'lik plak olmayan segment belirlenmiş ve ölçümler buradan yapılmıştır.

Biyokimya Tetkikleri

Açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol enzimatik kolorimetrik yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır. İnsülin, cpeptit, homosistein, parathormon immünokemilüminesans yöntemi Siemens İmmulite 2000 cihazı ile çalışılmıştır. HsCRP, HbA1c, mikroalbuminuri immunotürbidimetrik yöntemi Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır. Mikroalbuminurinin hesaplanmasında sonuç hastanın 24 saat boyunca topladığı mililitre cinsinden idrar miktarı ile çarpılıp 1000'e bölünmesiyle miligram/gün olarak hesaplanmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı spektrofotometrik yöntem

kullanılarak Thermo-Linear cihazında çalışılmıştır. Fibrinojen koagülometrik yöntem kullanılarak Siemens BCSXP cihazında çalışılmıştır.

Kreatinin ve 24 saatlik idrarda kreatinin jaffe kinetik kolorimetrik yöntemi Roshe Moduler DPP cihazı ile çalışılmıştır. Kreatinin klirensini hesaplamak için kreatinin klirensi formülü kullanılmıştır. Sonuç mililitre/dakika cinsinden hesaplanmıştır.

$$\text{Kreatinin Klirensi formülü: } \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi(ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440} \text{ (ml/dakika)}$$

Hastaların Adiponektin Ölçümü

Hastaların 8 saatlik açlık sonrası kanları jelli biyokimya tüplerine alınıp 4000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilip serumları ayrılarak Eppendorf tüplerde çalışma zamanına kadar -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma zamanından 12 saat önce Eppendorf tüpler çıkarılıp +4 derecede çözülmeleri sağlandı. Daha sonra Biovendor firmasına (Çek Cumhuriyeti) ait Human Adiponektin ELISA kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle adiponektin çalışıldı. Sonuçlar 10 ile çarpılarak µg/ml cinsinden hesaplandı. BioVendor firmasının Human Adiponektin ELISA kiti kullanımına göre belirlediği normal aralıklar tablo 3.1 de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Adiponektinin cinsiyete ve VKİ'ine göre normal aralıkları

Cinsiyet	VKI (kg/m ²)	Ortalama (µg/ml)	Standart sapma(µg/ml)
Erkek	<25	10,9	4,0
	25-30	8,8	4,0
	>30	8,3	2,8
Bayan	<25	13,6	5,4
	25-30	13,9	8,6
	>30	11,4	3,8

Hastaların 25(OH)D Vitamini Ölçümü

D vitamini düzeyinin mevsimsel değişikliklerden etkilenmemesi için hastaların D vitamini düzeyleri aynı aylarda çalışıldı. Hastaların 8 saatlik açlık sonrası jelli biyokimya tüplerine alınan kanları 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz yapılana dek -20 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma zamanında bu serum örnekleri çıkarılıp oda sıcaklığında çözümleri sağlandı. Daha sonra kit üreticisi firmanın talimatlarına göre İmmunodiagnostic sistem markalı kitlerle Biotek Mikroplak okuyucularda (Biotek ELX 800 ABD) ELISA yöntemiyle analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 15.0, Minitab 15.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere, One Way Anova (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Student Newman Keuls Method yararlanılmıştır) ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre ise Kruskal-Wallis (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method yararlanılmıştır) ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normalite testleri sonucuna göre Spearman Correlation testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testleri uygulanmıştır. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisinin incelenmesinde Lojistik Regresyon Analizi ile test edilmiştir. $p < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Grupların hasta sayısı dağılımı

	n	%
1.grup	40	36.4
2.grup	40	36.4
3.grup	30	27.3
Total	110	100.0

1. grup: Tip 2 diyabet tanısı olup makrovasküler komplikasyonu olmayanlar.
2. grup: Tip 2 diyabet tanısı ve makrovasküler komplikasyonu olanlar.
3. grup: Sağlıklı bireyler.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları tip 2 diabetes mellitus tanısı bulunup makrovasküler komplikasyonları olmayanlar 1. grup, tip 2 diabetes mellitus tanısı ve makrovasküler komplikasyonları olanlar 2. grup ve sağlıklı gönüllülerden oluşanlar 3. grup olacak şekilde 3 gruba ayırdık. Grupların hasta sayıları ve oranları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara göre yaş dağılımı

		n	Min.	Max.	$\bar{x} \pm SS$	p
Yaş	1.grup	40	43	65	55.25±5.65	>0.05
	2.grup	40	43	65	56.05±4.44	
	3.grup	30	49	65	54.43±4.52	

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tip 2 diabetes mellitus tanısı bulunup makrovasküler komplikasyonu olmayan hastaların oluşturduğu 1. grubun yaş ortalaması $\pm SS$ 'sı 55.25 \pm 5.65 yıl, tip 2 diabetes Mellitus tanısı ve makrovasküler komplikasyonu olan hastaların oluşturduğu 2. grubun yaş ortalaması $\pm SS$ 'sı 56.05 \pm 4.44 yıl, sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu 3. grubun yaş ortalaması $\pm SS$ 'sı 54.43 \pm 4.52 yıl olarak tesbit edildi. Bu 3 grup arasında yaş bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3. D vitamini düzeyi 20 nmol/L'ye göre kişi sayı dağılımı

	n	%
D1 (Dvit \leq 20 nmol/L)	21	19.1
D2 (Dvit $>$ 20 nmol/L)	89	80.9

Çalışmaya katılan 110 kişiden 25(OH)₂D vitamini düzeyi 20 nmol/L'nin altında saptanan kişi sayısı 21 iken 25(OH)₂D vitamini düzeyi 20 nmol/L ve üzerinde saptanan kişi sayısı ise 89 kişi olarak tesbit edildi.

Tablo 4.4. D vitamini düzeyi 20 nmol/L'nin altında olan hastalarla üstünde olan hastaların parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları

	D1 (dvit< 20 nmol/L)	D2 (dvit≥ 20 nmol/L)	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	
VKI (kg/m ²)	32.19±4.31	29.79±6.00	<0.05
Bel (cm)	99.38±10.98	96.21±13.58	>0.05
Açlık kan şekeri (mg/dl)	141.33±74.79	141.38±65.43	>0.05
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	185.198±7.57	204.91±94.18	>0.05
HbA1c (%)	8.24±3.44	7.68±2.68	>0.05
İnsülin (uIU/ml)	17.44±22.74	18.703±4.39	>0.05
Cpeptit (ng/ml)	2.62±1.46	2.41±1.53	>0.05
HOMA-IR	7.14±11.83	6.78±12.85	>0.05
Parathormon (pg/ml)	61.05±34.82	55.933±5.16	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	154.76±84.16	162.331±15.88	>0.05
HDL (mg/dl)	45.57±12.61	47.381±4.15	>0.05
LDL (mg/dl)	129.66±28.00	117.80±35.34	>0.05
Homosistein (umol/L)	16.61±7.24	14.31±5.76	>0.05
HsCRP (mg/L)	7.61±8.61	5.24±5.93	>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	344.20±72.77	354.40±83.62	>0.05
Sedimantasyon (mm/hr)	25.47±16.60	20.431±7.40	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.80±0.16	0.87±0.21	>0.05
Sağ karotis İM (mm)	0.67±0.21	0.64±0.24	>0.05
Sol karotis İM (mm)	0.64±0.29	0.70±0.29	>0.05
Kreatinin klirensi (ml/dk)	118.60±85.47	108.86±46.54	>0.05
Mikroalbuminuri (mg/gün)	28.15±46.51	60.98±139.61	>0.05
Sistolik KB (mm/Hg)	125.23±17.21	128.20±15.99	>0.05
Diastolik KB (mm/Hg)	75.23±9.28	76.23±11.31	>0.05
Adiponektin (µg/ml)	7.76±3.84	7.06±3.87	>0.05
Yaş (yıl)	55.61±4.96	55.24±4.95	>0.05

Çalışmaya dahil edilen hastalar 25(OH)D düzeyleri 20 nmol/L'nin altında olanlar D1 grubunu, 20 nmol/L ve üzerinde olanlar D2 grubunu oluşturacak şekilde 2 gruba ayrılarak her grup için parametrelerin ortalama ve

standart sapma değerleri ayrı ayrı hesaplandı. Bu parametrelerin; D vitamini düzeyi 20 nmol/L'nin altında olan grupta 20 nmol/L ve üzerinde olan grup arasında anlamlı düzeyde fark olup olmadığı incelendi.

D1 grubu ($dvit < 20$ nmol/L)'nin vücut kitle indeksi değerlerinin D2 grubuna ($dvit \geq 20$ nmol/L) göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Diğer parametreler açısından 2 grup arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.5. D vitamini düzeyi 30 nmol/L nin altında olan grup ile 30 nmol/L ve üzerinde olan grubu oluşturan hastaların parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları

	D3 (dvit<30 nmol/L)	D4 (dvit ≥30 nmol/L)	P
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	
VKI (kg/m ²)	32.02±5.74	28.72±5.41	<0.01
Bel (cm)	98.821±3.36	95.08±12.81	>0.05
Açlık kan şekeri (mg/dl)	138.27±60.94	144.057±2.16	>0.05
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	190.177±6.50	210.621±04.75	>0.05
HbA1c (%)	8.13±3.18	7.482±.48	>0.05
İnsülin (uIU/ml)	24.874±5.22	12.91±11.95	>0.05
Cpeptit (ng/ml)	2.44±1.41	2.46±1.60	>0.05
HOMA-IR	8.93±16.53	5.05±7.49	>0.05
Parathormon (pg/ml)	64.353±3.14	50.48±35.54	<0.01
Trigliserid (mg/dl)	161.62±110.05	160.25±111.32	>0.05
HDL (mg/dl)	45.96±13.28	47.961±4.34	>0.05
LDL (mg/dl)	122.33±32.76	118.11±35.68	>0.05
Homosistein (umol/L)	15.94±7.22	13.72±4.77	>0.05
HsCRP (mg/L)	7.27±7.30	4.33±5.53	<0.01
Fibrinojen (mg/dl)	356.19±71.37	349.948±9.69	>0.05
Sedimantasyon (mm/hr)	24.31±19.12	18.881±5.25	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.82±0.17	0.89±0.23	>0.05
Sağ karotis İM. (mm)	0.64±0.23	0.65±0.24	>0.05
Sol karotis İM. (mm)	0.70±0.33	0.680±.24	>0.05
Kreatinin klirensi (ml/dk)	119.84±68.45	102.834±0.72	>0.05
Mikroalbuminuri(mg/gün)	54.44±115.14	54.951±38.58	>0.05
Sistolik KB (mm/Hg)	125.68±16.52	129.32±15.85	>0.05
Diastolik KB (mm/Hg)	76.27±10.94	75.84±10.99	>0.05
Adiponektin (µg/ml)	7.48±3.83	6.953±.89	>0.05
Yaş (yıl)	55.19±5.08	55.42±4.84	>0.05

Çalışmaya dahil edilen hastaları 25(OH)D vitamini düzeyleri 30 nmol/L'nin altında olanlar D3 grubunu, 30 nmol/L ve üzerinde olanlar D4 grubunu oluşturacak şekilde 2 gruba ayırdık. Her grup için parametrelerin

ortalama ve standart sapma değerleri ayrı ayrı hesaplandı. Bu parametrelerin; D vitamini düzeyi 30 nmol/L'nin altında olan grupla 30 nmol/L ve üzerinde olan grup arasında anlamlı düzeyde fark olup olmadığı incelendi.

Grup D3 (dvit<30 nmol/L)'ünn vücut kitle indeksi değerleri D4 grubu (dvit≥30 nmol/L)'na göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı (p<0.01).

Grup D3 (dvit<30 nmol/L)'ün parathormon düzeyleri D4 grubu (dvit≥30 nmol/L)'na göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı (p<0.01).

Grup D3 (dvit<30 nmol/L)'ün HsCRP düzeyleri D4 grubu (dvit≥30 nmol/L)'na göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.05).

Tablo 4.6. Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı bulunan hastalarla kontrol grubunun parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları.

	Grup A (diyabetli grup)	Grup B (sağlıklı grup)	p
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	
VKİ (kg/m ²)	30.83±6.15	28.69±4.35	>0,05
Bel (cm)	99.87±12.39	88.66±11.68	<0.001
Açlık kan şekeri (mg/dl)	160.26±69.46	91±9.76	<0.001
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	231.72±89.77	119.60±31.93	<0.001
HbA1c (%)	8.62±2.90	5.56±0.46	<0.001
İnsülin (uIU/ml)	22.75±37.04	7.01±4.84	<0.01
Cpeptit (ng/ml)	2.36±1.60	2.68±1.23	>0.05
HOMA-IR	8.81±14.31	1.61±1.19	<0.001
Parathormon (pg/ml)	50.44±34.32	74.16±31.15	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	173.11±121.57	128.30±62.45	>0.05
HDL (mg/dl)	44.45±12.13	53.93±15.84	<0.01
LDL (mg/dl)	116.03±36.22	130.83±25.97	<0.05
Homosistein (umol/L)	15.14±6.32	13.70±5.46	>0.05
HsCRP (mg/L)	5.85±7.21	5.27±4.40	>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	357.75±88.61	339.74±57.21	>0.05
Sedimentasyon (mm/hr)	23.35±18.65	16.20±11.73	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.86±0.19	0.85±0.24	>0.05
Sağ karotis İM. (mm)	0.72±0.23	0.45±0.09	<0.001
Sol karotis İM. (mm)	0.77±0.29	0.46±0.10	<0.001
Kreatinin klirensi (ml/dk)	106.30±59.23	122.51±43.75	<0.05
Mikroalbuminuri (mg/gün)	70.90±146.54	11.56±10.77	<0.01
Yaş (yıl)	55.65±5.06	54.43±4.52	>0.05
Sistolik KB (mm/Hg)	130.37±17.09	120.33±10.66	<0.01
Diyastolik KB (mm/Hg)	77.68±11.13	71.66±9.12	<0.05
Adiponektin (µg/ml)	6.52±3.60	9.01±3.99	<0.01
25(OH)D (nmol/L)	35.69±19.35	27.13±10.98	<0.05

Çalışmaya dahil edilen hastalar tip 2 diabetes mellitus tanısı olup makrovasküler komplikasyonları olmayanlar ile tip 2 diabetes mellitus tanısı ve makrovasküler komplikasyonları olan hastalar birlikte A grubunu, sağlıklı

bireylerden oluşan kontrol hastaları ise B grubunu oluşturacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Her grup için parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri ayrı ayrı hesaplandı. Bu parametreler açısından A grubu ile B grubu arasında anlamlı düzeyde fark olup olmadığı incelendi.

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların bel ölçüleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların açlık kan şekeri düzeyleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların tokluk kan şekeri düzeyleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların HbA1c düzeyleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların insülin düzeyleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların parathormon düzeyleri A grubuna (tip 2 dm'li hastalar) göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların HOMA-IR değerleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grup B (sağlıklı gönüllüler)'i oluşturan hastaların HDL düzeyleri A grubuna (tip 2 dm'li hastalar) göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$).

Grup B (sağlıklı gönüllüler)'i oluşturan hastaların LDL düzeyleri A grubuna (tip 2 DM'li hastalar) göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların sağ ve sol karotis intima medya kalınlıkları B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grup B (sağlıklı gönüllüler)'i oluşturan hastaların kreatinin klirensi A grubuna (tip 2 DM'li hastalar) göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların mikroalbuminuri düzeyleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların sistolik kan basıncı değerleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$).

Grup A (tip 2 DM'li hastalar)'ı oluşturan hastaların diyastolik kan basıncı değerleri B grubuna (sağlıklı gönüllüler) göre önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$).

Grup B (sağlıklı gönüllüler)'i oluşturan hastaların adiponektin düzeyleri A grubuna (tip 2 DM'li hastalar) göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$).

Grup B (sağlıklı gönüllüler)'i oluşturan hastaların 25(OH)D düzeyleri A grubuna (tip 2 DM'li hastalar) göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.7. Tüm olguların biyokimyasal parametreleri

	1.grup (MVH'ı olmayan diyabetikler) $\bar{x} \pm ss$	2.grup (MVH'ı olan diyabetikler) $\bar{x} \pm ss$	3.grup (sağlıklı grup) $\bar{x} \pm ss$	P
VKİ (kg/m ²)	31.11±6.80	30.56±5.49	28.69±4.35	>0.05
AKŞ (mg/dl)	159.92±59.49	160.6±078.96	91.00±9.76	<0.001
TKŞ (mg/dl)	245.92±96.91	217.52±80.74	119.60±31.93	<0.001
HbA1c (%)	8.92±3.38	8.32±2.35	5.56±0.46	<0.001
İnsülin (uIU/ml)	18.11±32.40	27.39±41.05	7.01±4.84	<0.01
Cpeptit (ng/ml)	2.37±1.60	2.36±1.63	2.68±1.23	>0.05
HOMA-IR	7.42±15.07	10.21±13.55	1.61±1.19	<0.001
Parathormon (pg/ml)	46.80±32.46	54.08±36.13	74.16±31.15	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	174.75±119.39	171.47±125.20	128.30±62.45	>0.05
HDL (mg/dl)	49.27±11.81	39.62±10.52	53.93±15.84	<0.001
Homosistein(umol/L)	13.97±5.62	16.32±6.81	13.70±5.46	>0.05
HsCRP (mg/L)	4.62±5.79	7.09±8.28	5.27±4.40	>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	339.42±71.79	376.07±100.32	339.74±57.21	>0.05
Sedimantas. (mm/hr)	21.10±14.17	25.60±22.21	16.20±11.73	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.84±0.19	0.89±0.20	0.85±0.24	>0.05
25(OH)D (nmol/L)	39.10±18.83	32.28±19.50	27.13±10.98	<0.05
Sağ Karotis İM (mm)	0.64±0.21	0.81±0.22	0.45±0.09	<0.001
Sol Karotis İM (mm)	0.68±0.22	0.86±0.32	0.46±0.10	<0.001
Kreatinin kl.(ml/dk)	98.81±43.35	113.79±71.50	122.51±43.75	>0.05
Mikroalbum.(mg/gn)	73.37±158.48	68.42±135.53	11.56±10.77	<0.01
Sistolik KB (mm/Hg)	133.25±18.31	127.50±15.48	120.33±10.66	<0.01
Diyast. KB(mm/Hg)	78.37±11.23	77.00±11.14	71.66±9.12	<0.05
Adiponektin (µg/ml)	5.98±3.66	7.06±3.51	9.01±3.99	<0.01
Yaş (yıl)	55.25±5.65	56.05±4.44	54.43±4.52	>0.05
Bel (cm)	100.50±11.93	99.25±12.95	88.66±11.68	<0.05
LDL (mg/dl)	119.87±38.04	112.20±34.36	130.83±25.97	<0.05

(MVH: Makrovasküler hastalık, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı)

Çalışmaya dahil edilen hastalar tip 2 diabetes mellitus tanısı olup makrovasküler komplikasyonları olmayanlar 1. grup, tip 2 diabetes mellitus tanısı ve makrovasküler komplikasyonları olan hastalar 2. grup ve sağlıklı

gönüllülerden oluşanlar 3. grup olacak şekilde 3 gruba ayrılarak incelendi ve her grup için parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri ayrı ayrı hesaplandı. Bu parametreler açısından bu 3 grup arasında anlamlı düzeyde fark olup olmadığı incelendi.

Açlık kan şekeri değerleri açısından 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupta 3. grup arasında ve 2. grupta 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Tokluk kan şekeri değerleri açısından 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupta 3. grup arasında ve 2. grupta 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

HbA1c değerleri açısından 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupta 3. grup arasında ve 2. grupta 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

İnsülin değerleri açısından 3 grup arasında çok önemli düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupta 3. grup arasında ve 2. grupta 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

HOMA-IR değerleri açısından 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupta 3. grup arasında ve 2. grupta 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Parathormon değerleri açısından 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupta 3. grup arasında ve 2. grupta 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

HDL değerleri açısından 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupta 2. grup arasında ve 2. grupta 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

25(OH)D değerleri açısından 3 grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p<0.05$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupla 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Sağ karotis intima medya kalınlıkları açısından 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupla 3. grup ,1. grupla 2. grup ve 2. grupla 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır. Sol karotis intima medya kalınlıkları açısından 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupla 3. grup arasında ve 2. grupla 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Mikroalbumin değerleri açısından 3 grup arasında çok önemli düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupla 3. grup arasında ve 2. grupla 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Sistolik kan basıncı değerleri açısından 3 grup arasında çok önemli düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1.grupla 3.grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır. Diastolik kan basıncı değerleri açısından 3 grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p<0.05$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1.grupla 3.grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Adiponektin değerleri açısından 3 grup arasında çok önemli düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Bu 3 grup arasında saptanan anlamlı farklılık 1. grupla 3. grup arasında saptanan farklılıktan kaynaklanmaktadır

Tablo 4.8. Grup 1, 2, 3'ü oluşturan hastaların 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametrelerin arasındaki korelasyon değerleri

	1. grup (MVH'ı olmayan diyabetikler)		2. grup (MVH'ı olan diyabetikler)		3. grup (sağlıklı grup)	
	25(OH)D		25(OH)D		25(OH)D	
	r	p	r	p	r	p
Bel (cm)	-0.414	<0.01	-0.166	>0.05	-0.343	>0.05
Yaş (yıl)	-0.338	<0.05	-0.002	>0.05	0.319	>0.05
VKI (kg/m ²)	-0.367	<0.05	-0.222	>0.05	-0.539	<0.01
AKŞ (mg/dl)	-0.052	>0.05	-0.162	>0.05	0.057	>0.05
TKŞ (mg/dl)	-0.126	>0.05	0.054	>0.05	0.131	>0.05
LDL (mg/dl)	0.054	>0.05	-0.066	>0.05	-0.067	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	-0.232	>0.05	0.169	>0.05	-0.215	>0.05
HDL (mg/dl)	0.107	>0.05	-0.115	>0.05	0.067	>0.05
HbA1c (%)	-0.336	<0.05	-0.160	>0.05	0.120	>0.05
Sedim (mm/hr)	-0.393	<0.05	-0.150	>0.05	-0.239	>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	-0.260	>0.05	0.128	>0.05	-0.200	>0.05
HsCRP (mg/L)	-0.252	>0.05	-0.140	>0.05	-0.100	>0.05
PTH (pg/ml)	-0.093	>0.05	-0.264	>0.05	-0.144	>0.05
Sağ Karotis İM. (mm)	-0.006	>0.05	-0.071	>0.05	-0.329	>0.05
Sol Karotis İM. (mm)	-0.181	>0.05	-0.120	>0.05	-0.103	>0.05
Sistolik KB. (mm/Hg)	-0.044	>0.05	0.152	>0.05	0.043	>0.05
Diastolik KB. (mm/Hg)	-0.058	>0.05	0.157	>0.05	-0.054	>0.05
İnsülin (uIU/ml)	0.056	>0.05	-0.106	>0.05	-0.317	>0.05
Cpeptit (ng/ml)	0.233	>0.05	-0.019	>0.05	-0.123	>0.05
HOMA-IR	0.083	>0.05	-0.152	>0.05	-0.317	>0.05
Homosistein (umol/L)	-0.251	>0.05	-0.083	>0.05	-0.101	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.190	>0.05	0.037	>0.05	0.339	>0.05
Kreatinin kl. (ml/dk)	0.301	>0.05	0.006	>0.05	-0.313	>0.05
Mikroalbumin(mg/gün)	-0.059	>0.05	-0.087	>0.05	-0.064	>0.05
Adiponektin (µg/ml)	0.164	>0.05	-0.150	>0.05	0.130	>0.05

Tip 2 diabetes mellitus tanısı olup makrovasküler komplikasyonları olmayan hastaların oluşturduğu 1. grup, tip 2 diabetes mellitus tanısı ve makrovasküler komplikasyonları olanların oluşturduğu 2. grup ve sağlıklı

gönüllülerin oluşturduğu 3. grup hastaların ayrı ayrı 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar incelendi. Saptanan korelasyonların r değerleri hesaplandı.

Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetik hastaların 25(OH)D düzeyi ile VKİ, bel, yaş, açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c, trigliserid, sedimentasyon, fibrinojen, HsCRP, parathormon, sağ ve sol karotis intima medya kalınlıkları, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, homosistein, mikroalbumin değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. LDL, HDL, insülin, cpeptit, homa-ır, kreatinin, kreatinin klirensi ve adiponektin düzeyleri arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı.

Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastaların 25(OH)D düzeyi ile VKİ, bel, açlık kan şekeri, HbA1c, insülin, cpeptit, HOMA-IR, parathormon, LDL, HDL, homosistein, HsCRP, sedimentasyon, sağ ve sol karotis intima medya kalınlıkları, mikroalbumin, yaş, adiponektin değerleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. Tokluk kan şekeri, trigliserid, fibrinojen, kreatinin, kreatinin klirensi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı.

Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun 25(OH)D düzeyi ile VKİ, bel, insülin, cpeptit, HOMA-IR, parathormon, LDL, trigliserid, homosistein, HsCRP, fibrinojen, sedimentasyon, sağ ve sol karotis intima medya kalınlıkları, kreatinin klirensi, mikroalbumin ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, HDL, kreatinin, sistolik kan basıncı, yaş ve adiponektin düzeyleri arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı.

Tablo 4.9.Diyabetik hastaların 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon değerleri

	A grubu (Diyabetikler)	
	25(OH)D vitamini	
	r	p
Bel (cm)	-0.246	<0.05
Yaş (yıl)	-0.213	>0.05
VKİ (kg/m ²)	-0.256	<0.05
Açlık kan şekeri (mg/dl)	-0.108	>0.05
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	-0.006	>0.05
LDL (mg/dl)	0.001	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	-0.019	>0.05
HDL (mg/dl)	0.088	>0.05
HbA1c (%)	-0.259	<0.05
Sedimentasyon (mm/hr)	-0.256	<0.05
Fibrinojen (mg/dl)	-0.115	>0.05
HsCRP (mg/L)	-0.163	>0.05
Parathormon (pg/ml)	-0.193	>0.05
Sağ karotis intima medya (mm)	-0.121	>0.05
Sol karotis intima medya (mm)	-0.196	>0.05
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	0.096	>0.05
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	0.068	>0.05
İnsülin (uIU/ml)	-0.500	>0.05
Cpeptit (ng/ml)	0.103	>0.05
HOMA-IR	-0.074	>0.05
Homosistein (umol/L)	-0.187	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.058	>0.05
Kreatinin klirensi (ml/dk)	0.155	>0.05
Mikroalbuminuri (mg/gün)	-0.017	>0.05
Adiponektin (µg/ml)	-0.030	>0.05

Çalışmaya dahil edilen hastalardan tip 2 diabetes mellitus tanısı bulunup makrovasküler komplikasyonu olmayan ve tip 2 diabetes mellitus tanısı ile makrovasküler komplikasyonu olan hastalar topluca grup A olarak

değerlendirmeye alındı. Grup A'ı oluşturan hastaların 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar incelendi. Saptanan korelasyonların r değerleri hesaplandı.

Diyabetik hastaların (grup A) 25(OH)D düzeyleri ile yaş, VKİ, bel, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, insülin, HOMA-IR, parathormon, trigliserid, homosistein, HsCRP, fibrinojen, sedimantasyon, sağ ve sol karotis intima medya kalınlıkları, mikroalbumin ve adiponektin değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Cpeptit, LDL, HDL, kreatinin, kreatinin klirensi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı.

Tablo 4.10. Grup 1, 2, 3'ü oluşturan hastaların 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon değerleri

	B grubu	
	(Tüm hastalar)	
	25(OH)D vitamini	
	r	p
Bel (cm)	-0.167	>0.05
Yaş (yıl)	-0.045	>0.05
VKI (kg/m²)	-0.275	<0.01
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0.055	>0.05
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	0.148	>0.05
LDL (mg/dl)	-0.062	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	-0.025	>0.05
HDL (mg/dl)	0.033	>0.05
HbA1c (%)	-0.031	>0.05
Sedimentasyon (mm/hr)	-0.201	<0.05
Fibrinojen (mg/dl)	-0.121	>0.05
HsCRP (mg/L)	-0.164	>0.05
Parathormon (pg/ml)	-0.240	<0.05
Sağ karotis intima medya (mm)	-0.008	>0.05
Sol karotis intima medya (mm)	-0.007	>0.05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	0.137	>0.05
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	0.088	>0.05
İnsülin (uIU/ml)	-0.006	>0.05
Cpeptit (ng/ml)	0.015	>0.05
HOMA-IR	0.006	>0.05
Homosistein (umol/L)	-0.136	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.138	>0.05
Kreatinin klirensi (mg/dk)	0.009	>0.05
Mikroalbuminuri (mg/gün)	0.037	>0.05
Adiponektin (µg/ml)	-0.073	>0.05

Çalışmamıza katılan tip 2 diabetes mellitus tanısı bulunup makrovasküler komplikasyonları olmayan 1. grup, tip 2 diabetes mellitus tanısı ve makrovasküler komplikasyonları bulunan 2. grup ve sağlıklı gönüllülerden

oluşan 3. grup hastalar toplu şekilde B grubu olarak ele alındı.Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastaların 25(OH)D düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon incelendi. Saptanan korelasyonların r değerleri hesaplandı.

Diyabetik hastalar ve sağlıklı gönüllülerin 25(OH)D düzeyleri ile VKİ, yaş, bel, HbA1c, insülin, parathormon, LDL, Trigliserid, homosistein, HsCRP, fibrinojen, sedimantasyon, sağ ve sol karotis intima medya kalınlıkları ve adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, insülin, cpeptit, HOMA-IR, HDL, kreatinin, kreatinin klirensi, mikroalbumin, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı.

Tablo 4.11.Retinopati, hipertansiyon, otonom ve periferik nöropatisi olan ve olmayan hastaların 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması

		$\bar{x} \pm ss$	p
25(OH)D Vitamini (nmol/L)	Retinopati (+)	29.65±17.08	>0.05
	Retinopati (-)	34.94±18.02	
	Hipertansiyon (+)	32.28±18.25	>0.05
	Hipertansiyon (-)	34.51±17.47	
	Periferik nöropati (+)	36.73±17.35	>0.05
	Periferik nöropati (-)	31.64±17.95	
	Otonom nöropati (+)	30.41±14.83	>0.05
	Otonom nöropati (-)	35.72±19.73	

Çalışmaya katılan retinopatisi olan ve olmayan hastaların 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Çalışmaya katılan hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Çalışmaya katılan periferik nöropatisi olan ve olmayan hastaların 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan otonom nöropatisi olan ve olmayan hastaların 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Kreatinin klirensi 70 ml/dk'nın altında ve üstünde olan hastalar ve mikroalbumin düzeyi 30 mg/gün'ün altında ve üstünde olan hastaların 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması

25(OH)D Vitamini (nmol/L)		$\bar{x} \pm ss$	p
		Cr klirensi <70 ml/dk	35.60±18.54
	Cr klirensi ≥70 ml/dk	26.12±13.22	
	Mikroalbumin <30 mg/gün	37.08±20.58	>0.05
	Mikroalbumin ≥30 mg/gün	32.20±16.87	

Kreatinin klirensi 70 ml/dk'ın altında olan hastalarla 70 ml/dk ve üstünde olan hastaların 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Mikroalbumin düzeyi 30 mg/gün'ün altında olan hastalarla 30 mg/gün ve üstünde olan hastaların 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Retinopati varlığı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı

Retinopati						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Var	11	10	22	20	0	0
Yok	29	26.4	18	16.4	30	27.3
p	<0.001					

Çalışmamıza dahil edilen makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (1.grup), makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (2. grup) ve sağlıklı gönüllüler (3. grup) hastalar retinopati varlığı yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar arasında retinopati varlığı yönünden ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetiklerde (grup 2) retinopati makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetiklere (grup 1) göre önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetiklerde ve makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetiklerde retinopati sağlıklı gönüllülere (grup 3) göre ileri düzeyde önemli yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.14. Otonom nöropati varlığı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı

Otonom nöropati						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Var	19	17.3	30	27.3	0	0
Yok	21	19.1	10	9.1	30	27.3
p	<0.001					

Çalışmamıza dahil edilen 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar otonom nöropati varlığı yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar arasında otonom nöropati yönünden ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetikler arasında otonom nöropati açısından önemli düzeyde farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetiklerde otonom nöropati sağlıklı gönüllülere göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$), makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetiklerde ise otonom nöropati sağlıklı gönüllülere göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$).

Tablo 4.15. Periferik nöropati varlığı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı

Periferik nöropati						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Var	15	13,6	22	20	0	0
Yok	25	22,7	18	16,4	30	27,3
p	<0.001					

Çalışmamıza dahil edilen 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar periferik nöropati varlığı yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar arasında periferik nöropati yönünden ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetikler arasında periferik nöropati açısından önemli düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetiklerde periferik nöropati sağlıklı gönüllülere göre ileri düzeyde önemli olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 4.16. Hipertansiyon varlığı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı

Hipertansiyon						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Var	26	23.6	31	28.2	0	0
Yok	14	12.7	9	8.2	30	27.3
p	<0.001					

Çalışmamıza dahil edilen 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar hipertansiyon varlığı yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar arasında hipertansiyon varlığı yönünden ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetikler arasında hipertansiyon açısından önemli düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetiklerde hipertansiyon sağlıklı gönüllülere göre ileri düzeyde önemli olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.17. Sigara kullanımı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı

Sigara kullanımı						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Var	14	12.7	20	18.2	8	7.3
Yok	26	23.6	20	18.2	22	20
p	>0.05					

Çalışmamıza dahil edilen 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar sigara kullanımı yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar arasında sigara kullanımı yönünden önemli düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetiklerde sigara kullanımı sağlıklı gönüllülere göre önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetiklerle sağlıklı gönüllüler arasında ve makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetikler arasında sigara kullanımı açısından önemli düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.18. OAD kullanımı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı

OAD kullanımı						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Var	32	29.1	28	25.5	0	0
Yok	8	7.3	12	10.9	30	27.3
p	<0.001					

Çalışmamıza dahil edilen 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar oral antidiyabetik ilaç (OAD) kullanımı yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar arasında oral antidiyabetik kullanımı yönünden ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetikler arasında oral antidiyabetik kullanımı açısından önemli düzeyde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetiklerde oral antidiyabetik kullanımı sağlıklı gönüllülere göre ileri düzeyde önemli olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 4.19. Statin kullanımı yönünden grup 1, grup 2, grup 3'deki hastaların dağılımı

Statin kullanımı						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Var	17	15.5	23	20.9	0	0
Yok	23	20.9	17	15.5	30	27.3
p	<0.001					

Çalışmamıza dahil edilen 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar statin kullanımı yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar arasında statin kullanımı açısından ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetikler arasında statin kullanımı açısından önemli düzeyde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetiklerde statin kullanımı sağlıklı gönüllülere göre ileri düzeyde önemli olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 4.20. İnsülin kullanımı yönünden grup 1, grup 2 ve grup 3'deki hastaların dağılımı

İnsülin kullanımı						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Var	19	17.3	23	20.9	0	0
Yok	21	19.1	17	15.5	30	27.3
p	<0.001					

Çalışmamıza dahil edilen 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar insülin kullanımı yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar arasında insülin kullanımı açısından ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetiklerde insülin kullanımı yönünden önemli düzeyde farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan diyabetiklerde insülin kullanımı sağlıklı gönüllülere göre ileri düzeyde önemli olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.21. Grup 1, Grup 2, Grup 3'ü oluşturan hastaların cinsiyet dağılımları

Cinsiyet						
	Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetikler (grup 1)		Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetikler (grup 2)		Sağlıklı grup (grup 3)	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	16	14.5	22	20	8	7.3
Kadın	24	21.8	18	16.4	22	20
p	>0.05					

Çalışmamıza dahil edilen 1. grup, 2. grup ve 3. grup hastalar cinsiyet yönünden değerlendirilerek gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık olup olmadığı incelendi. Üç grup arasında cinsiyet yönünden önemli düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.22. Tüm olguların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre multipl regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Beta	t	Alt güven aralığı	Üst güven aralığı	p
Constant	154.437	5.777	100.110	208.763	<0.001
Bel (cm)	-0.705	-3.731	-1.089	-0.321	<0.01
Kreatinin klirensi ml/dk)	0.158	3.086	0.054	0.262	<0.01
Sedimantasyon (mm/hr)	-0.500	-3.208	-0.817	-0.183	<0.01
Yaş (yıl)	-1.019	-2.618	-1.811	-0.228	<0.05
Cpep (ng/ml)	2.855	2.113	0.109	5.601	<0.05

Çalışmamıza dahil edilen tüm olgular toplu şekilde değerlendirildiğinde bu hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerini multipl regresyon analizine göre bel ve sedimantasyon çok önemli düzeyde negatif yönde ($p<0.01$), kreatinin klirensi çok önemli düzeyde pozitif yönde ($p<0.01$), yaş önemli düzeyde negatif yönde ($p<0.05$) ve cpep önemli düzeyde pozitif yönde etkilediği belirlendi

($p<0.05$). Bu bulgulara göre 25(OH)D düzeyini en çok etkileyen parametreler sırasıyla cpep, yaş, bel, sedimantasyon ve kreatinin klirensidir.

$$D \text{ vitamini} = \text{Constant} -0.705+0.158-0.500-1.019+2.855$$

Tablo 4.23. Tüm diyabetiklerin 25(OH)D vitamini düzeylerine göre multipl regresyon analizi

	Beta	t	Alt güven aralığı	Üst güven aralığı	p
Constant	116.647	5.200	71.956	161.338	<0.001
Sedim. (mm/hr)	-0.236	-2.308	-0.439	-0.032	<0.05
HbA1c (%)	3.385	-4.046	-5.051	-1.718	<0.001
Tokluk KŞ. (mg/dl)	0.084	3.095	0.030	0.138	<0.01
Yaş (yıl)	-1.182	-3.088	-1.944	-0.419	<0.01

Çalışmamıza dahil edilen diyabetik hastalar toplu şekilde değerlendirildiğinde bu hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerini multipl regresyon analizine göre sedimantasyon önemli düzeyde negatif yönde ($p<0.05$), HbA1c ileri düzeyde pozitif yönde ($p<0.001$), tokluk kan şekeri çok önemli düzeyde pozitif yönde ($p<0.01$) ve yaş çok önemli düzeyde negatif yönde etkilemektedir ($p<0.01$). Bu bulgulara göre 25(OH)D düzeyini en çok etkileyen parametreler sırasıyla HbA1c, yaş, sedimantasyon ve tokluk kan şekeri.

$$D \text{ Vitamini} = \text{Constant}-0.236+3.385+0.084-1.182$$

Çalışmamıza dahil edilen tip 2 diabetes mellitus tanısı bulunan fakat makrovasküler komplikasyonları olmayan hastaların tüm parametrelerinin birbirleri arasındaki korelasyonlar incelendi. Saptanan korelasyonların r ve p değerleri hesaplandı ve aralarında anlamlı, çok anlamlı ve ileri düzeyde anlamlı derecede ilişki saptananlar aşağıda belirtildi.

Buna göre;

VKİ ile bel ölçüsü arasında ileri düzeyde önemli pozitif bir korelasyon saptandı. ($r=0.737$ $p<0.001$).

Bel ölçüsü ile açlık kan şekeri, LDL arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.344$ $p<0.05$, $r=-0.320$ $p<0.05$). Bel ölçüsü ile parathormon arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0.336$ $p<0.05$).

Açlık kan şekeri ile tokluk kan şekeri, HbA1c, LDL arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.607$ $p<0.001$, $r=0.694$ $p<0.001$, $r=0.461$ $p<0.01$). Açlık kan şekeri ile parathormon arasında ise önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.340$ $p<0.05$).

Tokluk kan şekeri ile HbA1c, LDL arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.642$ $p<0.001$, $r=0.353$ $p<0.05$). Tokluk kan şekeri ile cpep arasında ise önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.359$ $p<0.05$).

HbA1c ile cpep arasında ileri düzeyde önemli negatif korelasyon saptandı ($r=-0.541$ $p<0.001$). HbA1c ile LDL arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon saptandı. ($r=0.364$ $p<0.05$).

İnsülin ile cpep, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.318$ $p<0.05$, $r=0.968$ $p<0.001$). İnsülin ile LDL arasında ise önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.333$ $p<0.05$).

Cpep ile LDL arasında çok önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı. ($r=-0.476$ $p<0.01$)

Trigliserid ile HDL arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı. ($r=-0.381$ $p<0.05$). Trigliserid ile sol karotis intima medya kalınlığı arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0.329$ $p<0.05$).

HDL ile homosistein arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.399$ $p<0.05$).

Homosistein ile kreatinin arasında önemli düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0.351$ $p<0.05$). Homosistein ile kreatinin klirensi arasında ise önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.337$ $p<0.05$).

HsCRP ile fibrinojen ve sedimantasyon arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.514$ $p<0.001$, $r=0.390$ $p<0.05$).

Fibrinojen ile sedimantasyon arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r=0.638$ $p<0.001$).

Kreatinin ile kreatinin klirensi arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.354$ $p < 0.05$).

Sağ karotis intima medya kalınlığı ile sol karotis intima medya kalınlığı arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.656$ $p < 0.001$).

Sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.601$ $p < 0.001$).

Çalışmamıza dahil edilen tip 2 diabetes mellitus tanısı ve makrovasküler komplikasyonları olan hastaların tüm parametrelerinin birbirleri arasındaki korelasyonlar incelendi. Saptanan korelasyonların r ve p değerleri hesaplandı ve aralarında anlamlı, çok anlamlı ve ileri düzeyde anlamlı derecede ilişki saptananlar aşağıda belirtildi.

Buna göre;

Vücut kitle indeksi ile Bel ölçüsü ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.665$ $p < 0.001$, $r = 0.329$ $p < 0.05$).

Bel ölçüsü ile insülin, cpep, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.328$ $p < 0.05$, $r = 0.430$ $p < 0.01$, $r = 0.347$ $p < 0.05$).

Açlık kan şekeri ile tokluk kan şekeri, HbA1c, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.736$ $p < 0.001$, $r = 0.742$ $p < 0.001$, $r = 0.333$ $p < 0.05$).

Tokluk kan şekeri ile HbA1c arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.748$ $p < 0.001$). Tokluk kan şekeri ile parathormon arasında çok önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.417$ $p < 0.01$).

HbA1c ile HOMA-IR arasında çok önemli düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.464$ $p < 0.01$). HbA1c ile parathormon arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.317$ $p < 0.05$).

İnsülin ile HOMA-IR arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.910$ $p < 0.001$).

LDL ile trigliserid ve HsCRP arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.386$ $p < 0.05$, $r = 0.392$ $p < 0.05$).

Trigliserid ile HDL arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.348$ $p < 0.05$).

HDL ile HsCRP arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.343$ $p < 0.05$).

HsCRP ile fibrinojen ve sedimantasyon arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.382$ $p < 0.05$, $r = 0.543$ $p < 0.001$).

Fibrinojen ile sedimantasyon arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.521$ $p < 0.001$).

Sağ karotis intima medya kalınlığı ile sol karotis intima medya kalınlığı arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.782$ $p < 0.001$).

Sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.596$ $p < 0.001$).

Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kişilerden oluşan gönüllü grubun tüm parametrelerinin birbirleri arasındaki korelasyonlar incelendi. Saptanan korelasyonların r ve p değerleri hesaplandı ve aralarında anlamlı, çok anlamlı ve ileri düzeyde anlamlı derecede ilişki saptananlar aşağıda belirtildi.

Buna göre;

Vücut kitle indeksi ile Bel ölçüsü, insülin, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.815$ $p < 0.001$, $r = 0.431$ $p < 0.05$, $r = 0.449$ $p < 0.05$).

Bel ölçüsü ile insülin, cpep, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.513$ $p < 0.01$, $r = 0.490$ $p < 0.01$, $r = 0.495$ $p < 0.01$).

Açlık kan şekeri ile tokluk kan şekeri, HbA1c, insülin, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.481$ $p < 0.01$, $r = 0.457$ $p < 0.05$, $r = 0.422$ $p < 0.05$, $r = 0.522$ $p < 0.01$).

HbA1c ile insülin, cpep, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.367$ $p < 0.05$, $r = 0.395$ $p < 0.05$, $r = 0.399$ $p < 0.05$).

İnsülin ile cpep ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.846$ $p < 0.001$, $r = 0.987$ $p < 0.001$).

Cpep ile HOMA-IR arasında ileri düzeyde önemli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.836$ $p < 0.001$).

Trigliserid ile HDL arasında ileri düzeyde önemli negatif korelasyon saptandı ($r = -0.560$ $p < 0.001$).

HDL ile HsCRP arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.364$ $p < 0.05$).

Homosistein ile kreatinin arasında çok önemli düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.548$ $p < 0.01$).

HsCRP ile fibrinojen arasında çok önemli düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.517$ $p < 0.01$).

Fibrinojen ile sedimantasyon arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.517$ $p < 0.001$).

Sedimantasyon ile kreatinin arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.422$ $p < 0.05$). Sedimantasyon ile Sağ karotis intima medya kalınlığı arasında ise önemli düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.413$ $p < 0.05$).

Kreatinin ile sağ karotis intima medya kalınlığı arasında önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r = -0.362$ $p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM'nin yaşamı tehdit edecek düzeyde oluşturabileceği asıl sorun uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diğer komplikasyonların ilerlemeleri erken evrede glukoz seviyesi normal sınırlar içinde tutulursa engellenebilir (2,3).

Diyabetiklerde makrovasküler hastalık özelliklerinin diyabetik olmayan kişilerdeki aterosklerotik plağın özelliklerinden bir farkı yoktur. Sadece ateroskleroz diyabetiklerde daha genç yaşta başlar ve daha hızlı ilerleme gösterir. Tip 2 diyabetik bireylerin ölüm nedenleri arasında aterosklerotik kalp hastalıkları %85 oranı ile ilk sırayı alır. Diyabetiklerde kardiyovasküler hastalıklar diyabetik olmayan kişilerle kıyaslandığında 2-8 kat fazladır (90). Özellikle insülin rezistansının bulunduğu tip 2 diyabette hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu uyararak, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır (37). Diyabet, endokrin bir hastalık olmasının yanı sıra aynı zamanda "kardiyovasküler" bir hastalıktır. Koroner kalp hastalığı(KKH) sıklığı tip 1 diyabette %20, tip 2 diyabette ise %25- 45 olup diyabette görülen en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır (%55) (6). Akut koroner olaylar ve mortalite diyabetiklerde 3 kat fazla olup diğer risk faktörlerinin eşliğinde 5 kat daha fazladır (94). Kardiyomyositler, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri gibi çeşitli dokular VDR eksprese ettiği ve vit D hücrel proliferasyon ve diferansiyasyon kadar inflamasyonu da etkilediği için vit D düzeylerinin kardiyovasküler hastalık gelişim sürecinde etkisi olabilir (28).

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tüm yaş grupları için dünya genelinde 2000 yılında prevalans %2.8 iken bu prevalansın 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetik kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (5).

Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilde 540 merkezde yapılan 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişinin katıldığı TURDEP-2 çalışmasının sonuçlarına göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7 'ye ulaştığı

görülmüştür. 1998'de yapılan TURDEP-1'e göre, yeni tamamlanan TURDEP-2 çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır. Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir (4).

Diyabete bağlı mikroanjiopati ve makroanjiopatinin neden olduğu geç komplikasyonlar sağlık ve ekonomi açısından ciddi yükler getirir. Klinik açıdan ortaya konmuş bir tip 2 diyabetin gelişimini önlemeye çalışırken sadece metabolik hastalığın insidansını azaltmak değil aynı zamanda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları da en aza indirmek asıl amaç olmalıdır (231).

İmmün cevapların düzenlenmesinde D vitamininin makrofaj fonksiyonlarına etkisi olduğunun anlaşılması yeni araştırmaların D vitamini üzerine odaklanmasına neden olmuştur. Aktif vitamin D'nin ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) immün sistemin bir düzenleyicisi olarak çalıştığına dair kanıtlardan biri immün sistem hücrelerinde (örn, monositler, aktive lenfositler) VDR ekspresyonunun bulunuşudur (18,19). Ayrıca nükleer VDR'nin aktivasyonunun çeşitli intrasellüler yollar aracılığıyla transkripsiyonu düzenlediği ve immün hücrelerin proliferasyonu ve diferensiyasyonunu etkilediği bilinmektedir (193,194). Aktif D vitamininin pek çok sitokinin, özellikle de IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α ve TNF- β gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı bildirilmiştir. Bu buluş tip 1 diyabet patogenezinde önem taşır. Özellikle de inflamatuvar süreci ilerlettiği ve insülin üreten β hücrelerinin immün ilişkili yıkımına katıldığı bilinen Th1 immün cevap belirteçleri olan IFN- γ ve IL-12 gibi sitokinlerin baskılanması açısından önemlidir (20). Yapılan araştırmalar göstermiş ki $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, proliferasyonu ve immunglobulin (Ig) üretimini azaltır ve apoptozu indükler (202). Mevcut veriler immün hücreler (örn. makrofajlar) ile tetiklenen inflamasyonun insülin rezistansı ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğuna dikkat çekmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında vit d eksikliği olan tip 2 diyabet hastalarının CRP, fibrinojen ve HbA1C seviyelerinin yüksek olduğunu göstermiştir (203). Yazarlar, vit d tedavisinin tip 2 diyabet hastalarında tipik olarak bulunan sistemik inflamasyon belirteçlerini düzelttiğini ve böylelikle muhtemelen β -hücre ömrünü de uzattığını bildirmişlerdir (204).

D vitamini inflamatuvar sitokinlerin etkilerini ve üretimini direkt olarak düzenleyerek insülin duyarlılığını ve β hücre fonksiyonlarını arttırabilir (23). β hücrelerinin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ile tedavisinin MHC-I moleküllerinin sunumunu azaltarak, (207) antiapoptotik A20 proteininin ekspresyonunu indükleyerek ve Fas ekspresyonunu azaltarak (208,209) β hücre ölümüne karşı direkt olarak koruyucu olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde takipli 40 adet tip 2 diyabet tanısı almış fakat makrovasküler komplikasyonu bulunmayan, 40 adet tip 2 diyabet tanısı almış ve makrovasküler komplikasyonu bulunan ve 30 adet de sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 110 kişi dahil ettik. Hastaları 3 grup halinde değerlendirdik. Çalışmamızda tip 2 diyabet tanılı hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyinin inflamasyon ve ateroskleroz belirteçleriyle ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda inflamasyon belirteçleri olarak hsCRP, homosistein, sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri çalışıldı. Ateroskleroz belirteçleri olarak da sağ ve sol karotis arterden bakılan intima medya kalınlıkları incelendi.

CRP; doku makrofajlarından IL-1 ve TNF- α salınımını arttırarak inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. CRP, artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili bir inflamasyon göstergesidir (122). Hem diyabette hemde insülin rezistansında CRP'nin arttığı gösterilmiştir (123). Yapılan çeşitli çalışmalarda inflamasyon belirteçlerinden birisi olan CRP düzeylerinin tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (232-234). Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışma CRP'nin transgenik aşırı üretiminin farelerde aortik ateroskleroza hızlandırdığını bildirmiştir. Bu da yüksek CRP seviyelerinin ateroskleroza katkısı olabileceğini göstermektedir (125). Yapılan bir çalışmada endotel disfonksiyonu ile akut faz reaktanları arasında pozitif korelasyon olduğu öne sürülmüştür. Akut faz reaktanlarından özellikle CRP, endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir (110). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ antinflamatuvar etkiye sahiptir ve C reaktif protein (CRP) ile IL-10 üretimini azaltır (29,30). Aterosklerozun Multi-Etnik çalışmasında düşük 25(OH)D seviyeleri koroner arter kalsifikasyonu açısından artmış riskle ilişkilendirilmiştir (226). Hipertansif kobay çalışmalarında kobaylardan 13 hafta süresince $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verilen gruba, aktif D vitamini

verilmeyen grup karşılaştırıldığında aktif D vitamini verilen grupta kalp dokusunun ağırlığının daha düşük, miyokarddaki kollajen miktarının ve sol ventrikül çapının daha az olduğu gösterilmiştir (227).

Amer M. ve arkadaşlarının 2001-2006 yılları arasında yaptıkları ulusal sağlık ve beslenme taramasında 25(OH)D eksikliği ile sistemik inflamasyon belirteçlerinden CRP arasındaki ilişki incelenmiş olup yapılan regresyon analizlerinde D vitamini ile CRP arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. D vitamini düzeyi 21 ng/ml'nin üzerindeki değerlerde ise D vitamini ile CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (235). Torremocha F ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 41-65 yaş arası, en az 15 yıldır diyabet hastası olan, koroner arter hastalığı tanısı konmamış 72 kişi, sessiz myokard iskemisi ve major klinik bulgular (myokard infarktüsü, iskemik kalp yetmezliği, anstabil angina ve ani ölüm) açısından, CRP konsantrasyonu ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 21 tip 1, 52 tip 2 olmak üzere toplam 72 diyabet hastası 3 yıl boyunca izlenmiştir. Major klinik bulgular tanımlanan hastaların tümünde CRP konsantrasyonunun başlangıçta oldukça yüksek düzeyde seyrettiği gözlenmiş olup, gizli myokard iskemisi bulgusu olanlarda CRP yüksekliği tespit edilmemiştir. CRP'nin diyabet hastalarında, gizli myokard iskemisi varlığına bakılmaksızın, major klinik bulgular açısından iyi bir ön belirleyici olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (236).

Streja ve ark. tip 2 diyabetiklerde inflamatuvar belirteçler ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya 202 hasta dahil edilmiş olup bu hastalarda makrovasküler komplikasyon ile üriner albumin/kreatinin oranı, CRP ve fibrinojen arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonunda CRP ve fibrinojen düzeyi makrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda yüksek olarak tespit edilmiştir. Mikrovasküler hastalık gelişenlerde ise CRP'den bağımsız olarak fibrinojen düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir (237). Ülkemizde yapılan Çakmak ve ark. (238)'nin çalışmasında diyabetli hastalarda CRP ve fibrinojenin komplikasyonlarla ilişkisi incelenmiş olup, tip 2 diyabetin sistemik inflamatuvar yanıtı artırdığı belirlenmiştir. CRP ve fibrinojen düzeyinin diyabetik hastalarda daha yüksek olduğu ve özellikle yükselmiş plazma CRP düzeyinin artmış makrovasküler hastalık insidansı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (239). Patel S. ve

arkadaşlarının 206 adet inflamatuvar poliartritli hastada yapmış oldukları bir çalışmada 25(OH)D'nin her 10ng/ml düşüşünde CRP düzeylerinin %25 arttığını saptamışlar ve D vitamininin immün sistemi düzenleyici bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (240). Luo C. ve arkadaşları 3 aylık günde 2.000IU kolekalsiferol tedavisi öncesi ve sonrası D vitamini düzeyi 50nmol/lit'nin altında olan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda hsCRP ve ferritin düzeylerini ölçmüşlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup D vitamini düşüklüğü ile inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (241).

Bonakdaran S. ve arkadaşlarının 2008 yılında 119 tip 2 diyabetli hastalarda yaptıkları bir çalışmada D hipovitaminozu ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmada tip 2 diabetes mellitus tanısı bulunan D hipovitaminozu olan hastalarda hsCRP, vücut kitle indeksi ve mikroalbuminuri düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, HbA1c, lipit profili, homosistein ve insülin rezistansı ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kardiyovasküler hastalıklar yönünden D vitamininin önemli bir belirteç olabileceğini önermişlerdir (242). Akalin A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hem homosistein hemde inflamasyon belirteçleri (CRP, sedimantasyon, fibrinojen, interlökin 6 ve TNF α) aterosklerotik damar hastalığı olan tip 2 diyabetlilerde vasküler hastalığı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (243). McConnel JP. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada D vitamini eksikliği ile hipertansiyon, inflamasyon belirteçleri, diyabet ve metabolik sendrom arasında önemli düzeyde bir ilişki saptanmış olup D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk olduğu ileri sürülmüştür (244). Sepulveda JL. ve arkadaşlarının 22 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada günlük 500IU D vitamini takviyesi sonrası hsCRP düzeyinde tedavi öncesi düzeye göre %25 düşüş sağlandığı gözlenmiştir (245). Melamed ML. ve arkadaşlarının çok merkezli uluslararası 13 331 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada ileri yaş, kadın cinsiyet, siyah ırk, diyabet, sigara kullanımı, yüksek vücut kitle indeksi ile düşük serum 25(OH)D (<17.8ng/ml) arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır (246). Joergensen C. ve arkadaşlarının yapmış oldukları 289 tip 2 diyabetli hastada yapmış

oldukları bir çalışmada D vitamini eksikliği (<13.9nmol/l) ile kardiyovasküler hastalık ve risk faktörleri arasında önemli düzeyde ilişki saptanmıştır (247).

Bizim çalışmamızda toplam 110 hastadan 21'inde serum 25(OH)D düzeyi 20nmol/L'nin altında, 89'nda 20nmol/L'nin üzerinde idi. D vitamini düzeyi 20nmol/L'nin üzerinde olan grupla altında olan grup karşılaştırıldığında hsCRP, fibrinojen, sedimantasyon, homosistein değerleri açısından anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı. Fakat VKİ, D vitamini 20nmol/L'nin altında olan grupta, üstünde olan gruba göre önemli düzeyde daha yüksek saptandı. Hastalar D vitamini düzeyi 30nmol/L'nin altında ve üstünde olacak şekilde ayrıldığında hsCRP, PTH, VKİ düzeyi D vitamini 30 nmol/L'nin altında olan grupta üstünde olan gruba göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı, diğer yandan fibrinojen, sedimantasyon ve homosistein değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat ortanca değerlere bakıldığında D vitamini düşük olan grupta fibrinojen, sedimantasyon ve homosistein düzeyleri yüksek olan gruba göre daha yüksek saptandı. Yapılan çalışmalarda D vitamini yetersizliği için belirli bir standardizasyon bulunmamakla birlikte bazı çalışmalar D hipovitaminozu için cut-off değerini 15nmol/L, bazıları 20nmol/L, bazıları da 50nmol/L olarak ele almışlardır. Biz çalışmamızda D hipovitaminozunu 30nmol/L'nin altına göre ele aldığımızda diğer çalışmalarla benzer olarak iyi bir inflamasyon belirteci olan hsCRP'yi D hipovitaminozunda çok önemli düzeyde yüksek saptadık. Bu bağlamda D hipovitaminozu için cut-off değeri arttıkça inflamasyon ve ateroskleroz belirteçlerinin gruplar arasında farklılığı belirginleşmektedir. Bu nedenle dünya çapında yapılan çalışmalarda D hipovitaminozu için belirli bir standardizasyon getirilerek çalışmaların yapılması daha doğru sonuçlar verecektir. Makrovasküler komplikasyonu olmayan tip 2 diyabetli, makrovasküler komplikasyonu olan tip 2 diyabetli ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda hsCRP, fibrinojen, homosistein ve sedimantasyon değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmazken D vitamini düzeyleri açısından 3 grup arasında önemli düzeyde farklılık saptandı. Kontrol grubunda D vitamini düzeyi diğer 2 gruba göre daha düşük saptandı. Bu sonuç yapılan çalışmalarla uyumlu değildi. Bunun sebebi hasta sayısının yetersiz olması, diyetSEL alışkanlıklar, giyim şekilleri gibi D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerdeki değişkenliklerden kaynaklanabilir. Ayrı ayrı 3 grup hastanın

çalışılan parametrelerinin D vitamini düzeyi ile olan korelasyonlarına bakıldığında ise sedimantasyon, homosistein, hsCRP ve fibrinojen ile negatif korelasyon saptandı. Ayrıca makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan tip 2 diyabetli hastalar tümüyle değerlendirildiğinde D vitamini düzeyleri ile sedimantasyon açısından daha önemli olmak üzere hsCRP, fibrinojen ve homosistein değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan tip 2 diabetes mellitus'lu hasta grubunda 25(OH)D vitamininin temel belirleyicilerinin düzeyleri 25(OH)D vitamininin bağımlı değişken olarak alındığı multipl regresyon analizi ile değerlendirildi ve 25(OH)D vitamininin temel belirleyicisinin HbA1c olduğu ve bunu sırasıyla yaş, sedimantasyon ve tokluk kan şekerinin izlediği bulundu. Korelasyon değerlerine bakıldığında D vitamini düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Bu bulgular yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak saptandı. Bu da D vitamininin antiinflamatuvar bir hormon olduğunu, inflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler hastalıklarla olan güçlü ilişkisi nedeniyle dolaylı olarak kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu bir rol alabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda intestinal by-pass cerrahisi geçiren obez hastalarda serum 25(OH)D vitamini düzeyinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir ve D vitamini düzeyi ile obezitenin yakın ilişkisi olduğu öne sürülmüştür. Bunun sebebi de diyetle alınan veya deride sentezlenen yağda eriyen D vitamininin genel dolaşımdan ayrılarak yağ dokusunda dağılımının artması veya yağ dokusunda birikmesi gibi nedenlere bağlanmıştır (248). Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak VKİ'si D vitamini düzeyi 30nmol/L'nin altında olan grupta üstünde olan gruba göre önemli düzeyde yüksek saptandı. Bilindiği gibi VKİ'si yüksek olan kişiler diyabet ve kardiyovasküler hastalık yönünden daha yüksek riske sahiptir. Bu bağlamda D vitamini takviyesi ve VKİ'ni normal aralıklara getirecek şekilde kilo verilmesi diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara karşı korumada etkili olduğu söylenebilir.

Koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak karotis intima-media kalınlığının (KİMK) ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon

derecesi ve arteryel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır (142). Yılmaz M. ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada inflamasyon belirteçleriyle karotis intima medya kalınlığı arasındaki ilişki incelenmiş olup CRP ve fibrinojen düzeyi ile karotis intima medya kalınlığı arasında doğru korelasyon olduğu saptanmıştır (150). Giovanni Targher ve arkadaşlarının 390 tip 2 diyabetli hastada yaptıkları bir çalışmada D vitamini düzeyini diyabetiklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, D vitamini düzeyi düşük hasta grubunda ise hsCRP, fibrinojen, HbA1c düzeyini yüksek ve karotis intima medya kalınlığının diyabetiklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (152). Ross AC. ve arkadaşlarının 183 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 25(OH)D düzeyi ile karotis intima medya kalınlığı(KİMK) arasında negatif bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır (249). Carrelli AL. ve arkadaşlarının 203 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada 25(OH)D ile KİMK arasında önemli düzeyde ($p \leq 0.05$) ters ilişki saptamışlar ve KİMK'nin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir (250). Targher G. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada D hipovitaminozu ($< 37.5 \text{ nmol/L}$) olan grupta HbA1c, fibrinojen, hsCRP ve KİMK'ı kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (251). Bonora E. ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada KİMK, yaş, VKİ, dislipidemi, sigara kullanımı, tansiyon değerleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve KİMK'nin ateroskleroz için bir erken gösterge olduğu ve KİMK'in diyabetik hastalarda insülin rezistansı ile pozitif yönde önemli derecede ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir (252). Matias PJ. ve arkadaşları 25(OH)D düzeyi ile yaş, diabetes mellitus, CRP ve KİMK'ı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptamış ve düşük D vitamini düzeyinin kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (253).

Bizim çalışmamızda sağ ve sol KİMK'ı 25(OH)D düzeyi 20nmol/L'nin altında olan grupla üstünde olan grup arasında ayrıca 30nmol/L'nin altında olan grupla üstünde olan grup arasında anlamlı düzeyde bir farklılık bulunamadı. Bu bulgu daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumlu değildi. Bu uyumsuzluk hasta sayısının yeterli olmaması, giyim şekilleri, diyetel alışkanlıklar gibi D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerden

kaynaklanabilir. Ayrıca daha önce yapılmış olan çalışmalarda D hipovitaminozu için belirlenen cut-off değerinin bizim çalışmamızda belirlediğimiz cut-off değerine göre daha yüksek olarak ele alınmasından kaynaklanabilir. Hastaları diyabetik ve nondiyabetik kontrol grubu olarak ayırıp incelediğimizde diyabetik grupta sağ ve sol KİMK'nı nondiyabetiklere göre ileri düzeyde anlamlı yüksek saptadık ($p < 0.001$). Ayrıca diyabetik grupta HOMA-IR, adiponektin, LDL, sistolik ve diyastolik kan basıncını nondiyabetiklere göre anlamlı düzeyde yüksek saptadık. Bu bulgular KİMK'ı ile diyabet, insülin direnci ve ateroskleroza zemin hazırlayan belirteçler arasındaki güçlü ilişki olduğunu göstermektedir. Hastaları makrovasküler komplikasyonu ve diyabeti olan, makrovasküler komplikasyonu olmayan ve diyabeti olan ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayırarak sağ ve sol KİMK'larına baktığımızda bu 3 grup arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptadık ($p < 0.001$). Ayrıca bu 3 grup arasında HOMA-IR, HDL, adiponektin, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından da önemli düzeyde farklılık saptanmıştır. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu tip 2 diyabet'te hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücreleri proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (37). Biz de çalışmamızda sağ ve sol KİMK'nı ve HOMA-IR'nı diyabetiklerde ve damar hastalığı olan diyabetiklerde kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptadık. Bu bulgu daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumlu olarak bulundu. Buna göre insülin rezistansının diyabette önemli bir etken olduğu ayrıca düz kas üzerine olan etkilerinden dolayı ateroskleroza yatkınlık yarattığı ve KİMK'nın diğer inflamasyon ve ateroskleroz belirteçlerinden bağımsız olarak önemli bir ateroskleroz belirteci olduğu söylenebilir.

Mikroalbuminüri diyabetli hastalarda sistemik ateroskleroz ve renal glomerüloskleroz ile paralellik göstermektedir (254). Rodondi ve arkadaşları, 523 yetişkin üzerinde yaptıkları araştırmada karotis arterinde intima media kalınlığının GFR düşerken arttığını ve mikroalbuminüri ile birlikte daha kalın intima media kalınlıklarının görülebileceğini saptamışlardır (255). Yokoyama ve arkadaşları mikroalbuminürisi olan gruptaki hastaların karotis intima media kalınlıklarını normoalbuminürik hastalara göre daha kalın ölçtüklerini belirtmişlerdir (256). Ishumura E. ve arkadaşlarının Japonyada 167 tip 2

diyabetli hasta üzerindeki yapmış oldukları bir çalışmada KİMK'ı ile üriner albumin atılımı arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptamışlardır (257). Gül ve arkadaşlarının 113 tip 1 diyabetli ve 59 sağlıklı kişi arasında yapmış oldukları bir çalışmada diyabetli hasta grubunda KİMK'ını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ayrıca , mikrovasküler komplikasyonları (retinopati, nefropati) olan grubun KİMK'ı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak tip 1 diyabetik hastalarda KİMK'ı mikrovasküler komplikasyonlar ile de ilişkili saptanmıştır (258). Bizim yaptığımız çalışmada ise diyabetik olan hastalarda KİMK'ı ve mikroalbuminuri düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, kreatinin klirensini ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptadık. Korelasyon analizinde KİMK'ı ile mikroalbuminuri pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Bu bulgular daha önce yapılmış olan çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Bu da diyabette artmış olan ateroskleroz riskinin mikroalbuminuri düzeyi ve KİMK'ı ile diğer inflamasyon ve ateroskleroz belirteçlerinden bağımsız olarak yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

İnsülin rezistans sendromlarında ve tip 2 diyabette plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir (136) ve bu tip 2 diyabette artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir (137). Çeşitli çalışmalar tip 2 diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyindeki artışın mikroalbuminüri ve retinopati ile ilişkili olduğunu göstermiştir (138,139).

Homosistein düzeylerinin bazı çalışmalarda aterosklerotik damar hastalığı olan tip 2 diyabetlilerde, vasküler hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hem homosistein hemde inflamasyon belirteçlerinin renal fonksiyonlar ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (259). Bizim çalışmamızda da homosistein düzeyi ile kreatinin arasında pozitif yönde, kreatinin klirensi ile negatif yönde önemli düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Homosistein düzeyleri açısından renal fonksiyonların anahtar faktör olduğu düşünüldü.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik retinopati diyabetin ciddi ve en sık rastlanan komplikasyonudur, ayrıca verimli yaşta olanlar arasında rastlanan en önemli körlük nedenlerindedir (85). Diyabetik retinopati prevalansı ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Group) ölçütlerinde genel olarak 3-4 yıllık tip 1 diyabetiklerde yaklaşık %20, tip 2 diyabetiklerde ise yine yaklaşık %25 düzeyindedir (86). Aksoy ve arkadaşlarının serum 25(OH)D ve PTH düzeyi ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki adlı çalışmasında tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopatinin şiddetiyle serum 1-25(OH)₂D₃ düzeyi arasında ters ilişki saptanmıştır (229). Transgenik retinoblastom ve iskemik retinopatili fare modellerinde yapılan çalışmalarda yüksek 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinin anjiogenezi baskıladığı gösterilmiştir. Bu da D vitamini ile vasküler endotelial growth faktör (VEGF) arasında bir ilişki olduğunu düşündürebilir. 1,25(OH)₂D₃ vitamini ilavesi VEGF'nin indüklediği proliferasyonu aortik endotelial hücre kültürlerinde azaltmaktadır (230). Bizim çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan diyabetiklerde ve makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetiklerde retinopati varlığı kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı (p<0.001). Ayrıca makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda retinopati makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetik hastalara göre önemli düzeyde yüksek saptandı (p<0.05). Fakat çalışmaya katılan hastalar arasında retinopati, periferik ve otonom nöropati varlığı ile D vitamini düzeyi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bağlamda mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde D vitamininin etkisinin olmadığı söylenebilir.

Adiponektin ise yine yağ hücresinde eksprese edilen ve TNF-alfa etkilerini bloke eden önemli bir adipositokindir (61,62). Adiponektinin önemli anti-aterojenik, antidiyabetik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır ve adipositlerde bol miktarda eksprese edilir. Yüksek adiponektin düzeyi, yüksek insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (63). Adiponektin açlık insülin düzeyleri ile ters, insülin duyarlılığı ile doğru orantı gösterir. İnsülin direnci ortaya çıktığında adiponektin düzeyleri azalmakta, adipöz doku kitlesinin az olduğu durumlarda ise artmaktadır (61,62). Stejskal ve arkadaşlarının 109 tip 2 diyabetli hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada adiponektin seviyeleri VKİ, açlık kan şekeri, ürik asit düzeyi, trigliserit, HbA1c ile ters, HDL ile doğru orantılı saptanmıştır (260). Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma yüksek adiponektin seviyesinin tip 2 diyabet gelişimi riskiyle anlamlı düzeyde ters ilişkili olduğunu göstermiştir (261). Cruz ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir

çalışmada adiponektin seviyeleri ile HOMA-IR arasında negatif, HDL ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptamışlar ve yüksek adiponektin seviyelerinin düşük tip 2 diyabet prevalansı ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (262). Bizim çalışmamızda da diyabetli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri diyabetli grupta kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptanırken, adiponektin düzeyleri diyabetli grupta kontrol grubuna göre çok önemli düzeyde anlamlı olarak düşük saptandı. Bu bulgular daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumlu idi. Buna göre adiponektin seviyesinin düşük olmasının insülin rezistansı ve yüksek diyabet prevalansı için bir risk olduğu söylenebilir. Nimitphong ve arkadaşlarının anormal glukoz toleransı bulunan hastalar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada D vitamini düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu, VKİ'yi ve HOMA-IR'ı arasında ise negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (263). Bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyi ile adiponektin arasında pozitif, VKİ ve HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon saptadık. Fakat çalışmamızda D vitamini düzeyi 30nmol/L'nin altında olan grupla üstünde olan grup arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptamadık. Bunun nedeni D hipovitaminozu için belirlediğimiz cut-off değerinin düşük olmasından kaynaklanabilir. Adiponektin ile D vitamini arasındaki ilişkiye yönelik yeterli çalışma bulunmamakla birlikte her 2 parametrenin arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu da D vitamininin antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antikanser etkileri gibi adiponektinin de bu yönde etkileri olduğunu düşündürmektedir. Kesin kanıtlar için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özkan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hipertansiyon varlığında antiinflamatuvar sitokinlerden adiponektin düzeyinin azaldığını, hipertansiyona obezite, sedanter yaşam, sigara içilmesi, diyabet ve ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü eşlik ettiğinde serum adiponektin düzeylerinin daha da azaldığını göstermişlerdir (264). Bizim çalışmamızda da diyabetli hasta grubunda adiponektin seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, sistolik ve diyastolik kan basınçlarını ise anlamlı derecede yüksek saptadık. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bulundu ve düşük adiponektin düzeyinin hem hipertansiyon için hemde

hipertansiyonun da kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu düşünülecek olursa kardiyovasküler hastalıklar için de önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

Yapılan çalışmalarda VKİ'inin yüksek saptanması insülin rezistansı ve akabinde diyabet, düşük adiponektin seviyelerine neden olmak suretiyle inflamasyona yatkınlık ve dolayısıyla ateroskleroz, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıklarına yatkınlık yarattığı gösterilmiştir (242,247,264). Bizim çalışmamızda diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ'i yönünden anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmazken bel ölçüleri yönünden diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre çok önemli düzeyde yüksek saptadık. Ayrıca diyabetik fakat makrovasküler komplikasyonu olmayan, diyabetik ve makrovasküler komplikasyonu olan ve kontrol grubu 3 ayrı grup olarak incelendiğinde bu 3 grup arasında VKİ'i yönünden de anlamlı bir farklılık saptanmadı. Buna göre hastaların diyabet ve kardiyovasküler risk yönünden incelenmelerinde VKİ'leri normal olsa bile bel ölçülerinin daha çok dikkate alınması gerektiği söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik grup ile makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetik grup arasında 25(OH)D vitamini düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
2. 25(OH)D vitamini 30 nmol/L'nin altında olan grupta inflamasyon belirteçlerinden HsCRP, 25(OH)D vitamini düzeyi 30 nmol/L'nin üzerinde olan gruba göre çok önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$).
3. 25(OH)D vitamini düzeyi ile inflamasyon belirteçlerinden sedimantasyon, fibrinojen, HsCRP ve homosistein arasında negatif ilişki saptandı.
4. 25(OH)D vitamini düzeyi 30 nmol/L'nin altında olan grupda VKİ, 25(OH)D vitamini 30 nmol/L'nin üstünde olan gruba göre önemli düzeyde ($p<0.01$) yüksek saptandı.
5. Makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan tip 2 diabetes mellitus'lu hasta grubunda 25(OH)D vitamininin temel belirleyicilerinin düzeyleri incelendi ve 25(OH)D vitamininin temel belirleyicisinin HbA1c olduğu ve bunu sırasıyla yaş, sedimantasyon ve tokluk kan şekerinin izlediği bulundu.
6. 25(OH)D vitamini düzeyi 30 nmol/L'nin altında olan grupla üstünde olan grup arasında sağ ve sol karotis intima medya kalınlıkları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.
7. Diyabetik grupta sağ ve sol karotis intima medya kalınlıkları diyabetik olmayan gruba göre ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$) olarak yüksek saptandı. Ayrıca diyabetik grupta HOMA-IR, LDL, sistolik ve diyastolik kan basıncı diyabetik olmayan gruba göre anlamlı düzeyde ($p<0.05$) yüksek saptandı.

8. Diyabetik olan hastalarda KİMK'ı ve mikroalbuminüri düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek, kreatinin klirensi ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) düşük saptandı. KİMK'ı ile mikroalbuminurinin pozitif yönde ilişkili olduğu saptandı.
9. Homosistein düzeyi ile kreatinin arasında pozitif yönde, kreatinin klirensi ile negatif yönde önemli düzeyde ($p<0.05$) anlamlı ilişki saptandı.
10. Gruplar arasında diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının sıklığı da karşılaştırıldı ve makrovasküler komplikasyonu olan grupta retinopati sıklığı makrovasküler komplikasyonu olmayan gruba göre önemli düzeyde ($p<0.05$) yüksek saptandı. Fakat otonom ve periferik nöropati açısından bu 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
11. Mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati, periferik ve otonom nöropati saptanan ve saptanmayan hastalar arasında 25(OH)D vitamini düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. D vitamininin mikrovasküler komplikasyon gelişiminde etkili olmadığı düşünüldü.
12. 25(OH)D vitamini düzeyi 30 nmol/L'nin altında olan grupla üstünde olan grup arasında adiponektin düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.
13. Diyabetli hasta grubunda adiponektin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, sistolik ve diyastolik kan basınçları ise anlamlı derecede yüksek saptandı.
14. Tüm olgularda adiponektin düzeyleri ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
15. Diyabetik grup ile kontrol grubu arasında VKİ'yi yönünden anlamlı bir farklılık saptanmazken diyabetiklerde bel ölçüsü diyabetik olmayanlara göre çok önemli düzeyde ($p<0.01$) yüksek saptandı.

KAYNAKLAR

1. Koloğlu S., Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Koloğlu S. Diabetes Mellitus, Ankara, (1996). p: 367-386.
2. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet İ.Ü.Basımevi ve Film Merkezi İstanbul1997 p:35-38.
3. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. Am. J. Cardiol.1988;62:1109-1112
4. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N, Boztepe H, Genç S, Çakır B, Tuomilehto J, Gedik S, Türker F, Canbaz B, Dinççağ N, Karşıdağ K, Telci A, Yılmaz T, Keskinılıç B, İmamecioğlu R, Yardım N: TURDEP-II Sonuçlarının Özeti. Çalışma Grubu adına, Prof. Dr. İlhan Satman:2010.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 27(5): 1047-1053, 2004.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, et al. Diabetes, other risk factors and 12 year mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-44.
7. Kahn C, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R, Yumuk V, Joslin's Diabetes Mellitus 14. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık 2008, s869-879
8. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dsyfunction: implications fort he syndrome of insulin resistanse. J Clin Invest 1996;97:2601-10.

9. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
10. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in the type 2 DM. *The J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2422-9
11. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
12. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
13. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
14. Kayaalp O, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık 2002.
15. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7(9):684-700.
16. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9(3):227-31.
17. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990;10(5A):1307-11.

18. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-3.
19. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374(2):334-8.
20. Imazeki I, Matsuzaki J, Tsuji K, et al. Immunomodulating effect of vitamin D₃ derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed Res* 2006;27(1):1-9.
21. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823- 5.
22. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72- 7.
23. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type-2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1663-8.
24. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
25. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995;38:1239-45.
26. Pittas AG, Haris SS, Stark PC, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29(3):650-6.
27. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11.

28. Tishkoff DX, Nibbenlink KA, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008;149(2):558-64.
29. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D Deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1949-56.
30. Zitterman A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105-12.
31. Özata, M, Yöner, A, (2006). *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*. İstanbul: Medikal Yayıncılık.
32. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31(suppl 1):S12-54
33. Watkins PJ, Drury PL, Hovell SL, (1994). *Diabetes and its Management*, 5. Edition, Blackwell Co, pp:193.
34. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, *Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences* 2007, 3(3):1-15
35. Onat A, Yıldırım B, Ceyhan K. Halkımızda diyabet ve glikoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma. *Türk Kardiyol Dern Arş V. 29, Sayı: 5, 2001.*
36. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar İ, Tutuncu Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H, The Turdep Group: Population-based study of diabetes risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care*, 25(9): 1551-1556, 2002.

37. İliçin G, Ünal S, Biberöğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219, 2279-2280, 2311-2331.
38. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(1): 64-69, 2010.
39. Gündoğdu S, Açbay Ö, "Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri", *Aktüel Tıp Dergisi* 8: 557-559.1996.
40. Alice YY, Cheng I, Fantus G: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 172 (2): 213-226, 2005.
41. Williams RR, Hunt SC, Hasstedt SJ, et al. Definition of genetic factors in hypertension. A search for major genes, polygenes and homogeneous subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;2(Suppl 3):7-20.
42. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. *Basic and Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York: McGraw Hill Companies;2007.p.661-747
43. Gastrointestinal disease (The pancreas). In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LHJr, eds. *Cecil Essentials of Medicine*. Second ed. Philadelphia, WB Saunders Company;1990.p.253-309
44. Rabinowitz D. Some endocrine and metabolic aspects of obesity. *Annu Rev Med* 1970;21:241-258.
45. Soeldner JS, Steinke J. Insulin resistance. *Med Clin North Am* 1965;49:939-946.

46. Roth J, Kahn CR, Lesniak MA, et al. Receptors for insulin, NSIL-s, and growth hormone: applications to disease states in man. *Recent Prog Horm Res* 1975;31:95-139.
47. O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 1997;314:955-959.
48. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the off-spring of diabetic patients. *Ann Intern Med* 1990;113:909-915.
49. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 1988;318:1217-1225.
50. Haffner SM, Stern MP, Dunn J et al. Diminished insulin sensitivity and increased insulin response in nonobese, nondiabetic-Mexican Americans. *Metabolism* 1990;39:842-847.
51. DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-687.
52. Groop LC, Bonadonna RC, DellPrato S, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:205-213.
53. DeFronze RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387-395.

54. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, et al. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 2003;52:2453-2460.
55. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest* 1999;29:842-852.
56. Goodyear LJ, Giorgino F, Sherman LA, et al. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 1995;95:2195-2204.
57. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Mol Cell Biochem* 1998;182:153-160.
58. Groop LC, Saloranta C, Shank M, et al. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:96-107.
59. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, et al. Insulin regulation of plasma free fatty acid concentrations is abnormal in healthy subjects with muscle insulin resistance. *Metabolism* 2000;49:151-154.
60. İmamoğlu Ş, Özyardımcı Ersoy C, Konukoğlu D, *Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem*, Deomed Medikal Yayıncılık İstanbul 3.baskı Ağustos 2009, s15-28, s63-72, s82s.96-98, s54-70, s137-168, s363-368, s285-296
61. Hotamışlıgil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-7.

62. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126-33.
63. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett* 2008;582:74-80
64. Gardner DG, Shoback D: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Eighth edition, McGraw-Hill Companies, 2004, pp. 661-747.
65. Jameson JL: Harrison's endocrinology, Dragonfly Media Group, Pennsylvania, 2006, pp. 283-331.
66. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412, 2000.
67. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR: Diabetes and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals. *Circulation*, 100: 1134-1146, 1999.
68. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T Endokrinoloji, İçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S, İç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara, s. 2279-2232; 2003.
69. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001;60:2041-55

70. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropaty in patients with type 2 diabetes. N Eng J Med 2002;346:1145-51
71. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. Diabet Med 1998;15 (suppl 4):551-6
72. The Epidemic of diabetes mellitus in the ESRD population,2001.Available at URL: <http://www.usrds.org/2001/pres/html/talks/2001>
73. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease,High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology,and Epidemiology and Prevention. Hypertension 2003;42:1050-65
74. Diabetes Control and Complications Trial Research Groups. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insülin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993;329:977-86
75. Wolf G.New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. Eur J Clin Invest 2004;34:785-96
76. Yenigün M, "Her Yönüyle Diabetes Mellitus", Editör: Yenigün M. İstanbul 2001 Nobel Tıp Kitabevi, safya: 316 -340
77. Osterby R, Gundersen HJG, "Glomeruler size and structure in diabetes mellitus, early abnormalities", Diabetolojia 33: 407-410 1990.

78. Thomas SM, Viberti GC. Is it possible to predict diabetic kidney disease? *J Endocrinol Invest* 2000;23:44-53.
79. American Diabetes Association:Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29:S4-S42.
80. Mogensen CE, "Renal changes and nephropathy in diabetes", Hoechst Marion Roussel, Bridgewater NJ, sayfa:3 -12, 1996.
81. Meigs JB, D'Agostino RB, Nathan DM, et al. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria.*Diabetes Care* 2002;25:977-983.
82. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-1010.
83. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
84. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
85. Rohrschneider K,Grein S.Erblindungsursachen in Baden von 1980 bis 1999.*Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004;221:116-21
86. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.III.Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophtalmol* 1984;102:527-32

87. Arden GB. The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa: implications for pathophysiology and possible treatment. *Br J Ophthalmol* 2001;85:366-70
88. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 7:245-252,1999
89. Malik RA. Pathology and pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7:253-60.
90. Satman İ, Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzen F, Kaysı A, Ökten A, İç Hastalıkları cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri 2007;s508-510,s554-558.
91. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281:727-735.
92. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180-2184.
93. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998;97:2213-2221.
94. Turner RC, Millns H, Neil A, et al. Risk factors for coronary artery disease in non- insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 316: 823-8.

95. Negrusz M, Moszczynska J, Zythiewicz D, et al. Frequency of silent ischaemic heart disease in patients with diabetes mellitus. *Pol-Merkuriusz-Lek* 1997; 3 (14): 53-6.
96. Torry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, et al. Occurrence, predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 308-15.
97. Ellis SG, Narins MD. Problem of angioplasty in diabetics. Editorial. *Circulation* 1997; 96: 1707-10.
98. Grundy SM, Becker D, Clarck LT, et al. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* May 2001; 285 (19): 2486-97.
99. Assmann G, Schulte H, Cullen P. new and classical risk factors-the Munster Heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997;2:237-42.
100. Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition. *Current Hypertension Reports* 2004;6:66-73.
101. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.
102. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.

103. Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression: convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994; 90: 1056-69.
104. Gray RP, Yudkin JS. Clinical features and treatment of coronary heart disease in diabetes. In: DeFronzo A, Feranini E, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. New York: John Wiley and Sons Ltd; 2004. p.1449-71.
105. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2005 Aug;109(2):143-59
106. İkova Hasan, Bölüm 18 : Diyabet, Ateroskleroz , Kardiyovasküler hastalık. *Diabetes Mellitus 2006* İmamoglu Şazi, Prof. Dr. Deomed Medikal Yayıncılık:413-427
107. Hartge M, Pharm B, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabeticvascular disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35 (2006) 551-560
108. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, et al. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996;97:22-28.
109. Endemenn DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):1983-92
110. Festa A, D'Agostino R, Howard G. Mykkanen L, Tracey RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000;102:42-47.

111. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9
112. Cerami C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13915-20
113. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9.
114. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus(TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19(Suppl A):S1-xxviii,S1-250.
115. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333-5.
116. Taylor LM Jr, DeFrang RD, Haris EJ Jr, Porter JM. The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999;13:128-36.
117. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
118. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with semvastatin in 20,536 high-risk individuals a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
119. Mohemad-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not

tumour necrosis factor- α *in vivo*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:4916-4200.

120. Tracy RP. Editorial: Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000-2002
121. Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, Harris F, Phoenix D, Singh J: Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: current therapeutic approaches. *Experimental & Clinical Cardiology*, 12(1):17-28, 2007.
122. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-242.
123. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type 1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999;42:351-357.
124. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-2099.
125. Paul A, Ko KW, Li L, et al. Reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109:645-655.
126. Roberts WL, Moulton L, Law TC et al. Evaluation of nine automated high sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-425.

127. Erren M, Reinecke H, Junker R, et al: Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2355-2363.
128. Bakris G.L, Mikroalbuminuri, Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalık Belirteci, Tenedoks Yayıncılık, İstanbul, s46
129. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-54.
130. Ridker MP, Wilson PWF, Grundy SM. Should c-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk. *Circulation* 2004; 109: 2818-2825
131. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-54
132. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
133. Emlen W: Laboratory evaluation. *Rheumatology secrets*,1997,sf:42- 51
134. Altan Onat, Köksal Ceyhan, Vedat Sansoy, Ibrahim Keleş, Burak Erer, Ömer Uysal: Erişkinlerimizin yansında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001;29:274-285.
135. Berwanger, C.L. Jeremy, J.Y.-Stausby, G.D, Homocysteine and Vascular Diseases, *Br J.Surg* 1995, 82: 726-731.

136. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001;24:1403-1410.
137. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000;101:1506-1511.
138. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. The Hoorn Study. *Arch Intern Med* 2000;160:2984-90.
139. Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP, et al. Plasma homocysteine and its determinants in diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000;23:1026-7.
140. Pavia C, Ferrer I, Vals C, et al. Total homocysteine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:84-87.
141. Malinow MR. Plasma homocysteine and arterial occlusive diseases: A mini review. *Clin Chem* 1995;41:173-6.
142. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-79.
143. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406.
144. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying

the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101:E16-22.

145. Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. *Oxford textbook of pathology*. Vol. 2, Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 798-812.
146. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53:458-62.
147. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89:32B-38B.
148. Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:721-6.
149. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
150. Yılmaz M, Mayda Domaç F, Mısırlı H, KUŞ D, Association of Inflammatory Markers with Intima-Media Thickness and Acute Ischemic Stroke, *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 26:(2)19; 153-164, 2009
151. Wagenknecht LE. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1998 Nov; 21(11): 18128.

152. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, Arcaro G, Division of Internal Medicine, 'Sacro Cuore' Hospital, Negrar (VR) and Observatory of Clinical Epidemiology 'sen. Giacometti', Hospital of Arzignano, Arzignano (VI), Italy, BlacSerum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients, *Clinical Endocrinology* (2006)65, 593–597
153. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004; 12:19- 23.
154. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7.
155. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922: 77- 81.
156. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Uber das krystallisierte Vitamin D2, *LJ Ann Chem* 1932; 492: 226.
157. Prof.Dr.Tanju ASI. *Tablolarla Biyokimya*. Cilt:2. Ankara, (1999).
158. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3:exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin.*J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8
159. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al.Sunscreens supress cutaneous vitamin D3 synthesis, *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-8
160. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D.*Trends Biochem Sci* 2004;29:664-73.

161. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr* 2002;22:139-66.
162. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH)₂ vitamin D₃. *Cell* 1999;96:507-15.
163. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24-25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979;281:317-9.
164. Esteban L, Vidal M, Dusso A. 1-alpha-hydroxylase transactivation by gamma interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBPbeta expression and activation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:131-7.
165. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med* 1998;338:653-61.
166. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest* 1999;103:239-51.
167. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, et al. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:969-75.
168. Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, et al. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. *Endocrinology* 2008;149:3656-67.

169. Michael F. Holick. Vitamin D Deficiency Medical Progress. The New England Journal Of Medicine, Boston: Jul 19, Vol. 357, Iss. 3; pg. 266, (2007).
170. Imel EA, Econs MJ. Fibrous dysplasia, phosphate wasting and fibroblast growth factor 23. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4 Suppl 4: 434-9.
171. Farrow EG, White KE. Tumor-induced osteomalacia. *Expert Rev Endocrinol Metab* 200; 4(5): 435-42.
172. Robinson CJ, Spanos E, James MF, et al. Role of prolactin in vitamin D metabolism and calcium absorption during lactation in the rat. *J Endocrinol* 1982;94:443-53.
173. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C.J. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006: p.297- 316.
174. The Measurement of vitamin D: analytical aspects Joseph E. Zerwekh *Annals of Clinical Biochemistry*; Jul 2004, Health & Medical Complete pg.272.
175. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, Metivier F. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):613-20.
176. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92(1):39-48.
177. Wolff AE, Jones AN, Hansen KE Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4(11):580-8.

178. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
179. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancer, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.
180. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:208.
181. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* 2006;38:3.
182. Haris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr* 2005;135:323.
183. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004;47:451.
184. McDermott MF, Ramachandran A, Ogunkolade BW et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia* 1997; 40(8): 971-5.
185. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N ENGL J Med* 2009;360(16):1646-54.
186. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *JPediatr* 2009; 154(1):132-4.

187. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al. The association between ultraviolet B irradiance, Vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51(8):1391-8.
188. Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:31-42.
189. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, et al. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(11):2958-69.
190. Yin L, Grandi N, Raum E, et al. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(2):113-25.
191. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* 2006; 82: 1495-504.
192. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364- 8.
193. Dong X, Lutz W, Schroeder TM, et al. Regulation of rel B in dendritic cells by means of modulated association of vitamin D receptor and histone deacetylase 3 with the promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(44):16007-12.
194. Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J, et al. 1,25 Dihydroxyvitamin-D₃ modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFN γ axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res* 2006;83(7):1299-309.

195. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, et al. Differentiation of Mouse myeloid leukemia cells induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:4990.
196. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production and vitamin D₃ receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. Blood 1993;82:1300.
197. Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, et al. Gamma-interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by normal human macrophages. Biochem Biophys Res Commun 1985;127:596.
198. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, et al. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. Biochem Biophys Res Commun 2000;270(3):701-8.
199. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. Am J Clin Nutri 2004; 80: 1717- 20.
200. 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- 54.
201. 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- 8
202. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. J Immunol 2007;179(3):1634-47.

203. Cigolini M, Lagulli MP, Miconi V, et al. Serum 25-Dihydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):722-4.
204. Giulietti A, Van Etten E, Overbergh L, et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(1):47-57.
205. McCarty MF. Targeting multiple signaling pathways as a strategy for managing prostate cancer: multifocal signal modulation therapy. *Integr Cancer Ther* 2004;3(4):349-80.
206. Elzirik DL, Cardoza AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocrin Rev* 2008;29(1):42-61.
207. Hahn HJ, Kuttler B, Mathieu C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro. *Transplant Proc* 1997;29(4):2156-7.
208. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology* 2002;143(12):4809-19.
209. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis* 2006;11(2):151-9.
210. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209(4458):823-5.
211. Kumar PD, Rajaratnam K. Renal diseases in diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 1997;95(7):426-8.

212. Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1984;26(1):44-9.
213. Cade C, Norman AW. Rapid normalization /stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987;120(4):1490-7.
214. Ishida H, Seino Y, Seino S, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on pancreatic B and D cell function. *Life Sci* 1983;33(18):1779-86.
215. De Boland AR, Norman A. Evidence for involvement of protein kinase C and cyclic adenosine 3',5' monophosphate-dependent protein kinase in the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ mediated rapid stimulation of intestinal calcium transport, (transcaltachia). *Endocrinology* 1990;127(1):39-45.
216. Hoenderop JG, Dardenne O, Van Abel M, et al. Modulation of renal Ca transport protein genes by dietary Ca and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in 25-dihydroxyvitamin D₃ -1alpha-hydroxylase knockout mice. *FASEB J* 2002;16(11):1398-406.
217. Chang-Quan H, Bi-Rong D, Ping H, et al. Insulin resistance, renal injury, renal 1-alpha hydroxylase, and bone homeostasis in aged obese rats. *Arch Med Res* 2008;39(4):380-7.
218. De Souza Santos R, Vianna LM. Effect of cholecalciferol supplementation on blood glucose in an experimental model of type 2 diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats. *Clin Chim Acta* 2005;358(1-2):146-50.
219. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017-29.

220. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D₃ on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57(4):258-61.
221. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008;19(5):666-71.
222. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71(2):134-9.
223. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;120(8):687-712.
224. Holick MF. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.
225. Rostland SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30(2 pt 1):150-6.
226. De Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1805-12.
227. Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, Dandu L, Nibbelink KA, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008; 51(6):559-64.

228. Albert DM, Scheef EA, Wang S, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2327-2334
229. Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, Baykal O, Avcı B, serum 1,25 dihydroxy vitamin D, 25 hydroxy vitamin D and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* 2000;33:47-51
230. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alfa,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 2000;87:214-220
231. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:742-9.
232. Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:889-894.
233. Linnemann B, Woigt W, Nobel W, Janka HU. C-reactive protein is a strong independent predictor of death in type 2 diabetes: association with multiple facets of the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:127-134.
234. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:329-333.
235. Amer M, Qayyum R, Relationship Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C- Reactive Protein: Findings From the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. Johns Hopkins Univ, Baltimore, MD, American Heart Association, November 2010

236. Torremocha F, Hadjadj S, Carrie F, Rosenberg T, Herpin D, Marechaud R. Prediction of major coronary events by coronary risk profile and silent myocardial ischemia: prospective follow-up study of primary prevention in 72 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001; 27(1):49-57.
237. Streja D, Cressey P, Rabin SW; Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Complications* 2003 May-Jun;17(3):120-7
238. G. Erdogan, S. Gullu, I. Cakmak; Fibrinogen and C-Reactive Protein levels in patients with diabetes mellitus: Association with complications
239. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, et al. Diabetes mellitus in Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev* 1990;6:1-27.
240. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D, Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2143-9.
241. Luo C, Wong J, Brown M, Hooper M, Molyneaux K, Yue D.K, Hypovitaminosis D in Chinese type 2 diabetes: Lack of impact on clinical metabolic status and biomarkers of cellular inflammation, *Diabetes & Vascular Disease Research* The Author(s) 2009, 6(3) 194–199
242. Bonakdaran S, Varasteh AR, Correlation between serum 25 hydroxy vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients, *Saudi Med J.* 2009;Vol.30(4):509-514
243. Akalin A, Alatas O, Colak O. Relation of plasma homocysteine levels to atherosclerotic vascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients. *European journal of endocrinology* 2008;158:47-52.

244. McConnel JP, Foley KF, Vargas GM, Hypovitaminosis D: a new risk marker for cardiovascular disease, *Cardiovascular Laboratory Medicine, The Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN, USA, Clin Lab Sci.* 2009 Fall;22(4):240-6.
245. Sepulveda JL, Mehta JL, C-reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:407-416.
246. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629–1637
247. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P, Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes, *Diabetes Care.* Epub 2010 Jul 6, 2010 Oct;33(10):2238-43.
- 248- Adams JS, Hewison M, Update in Vitamin D, 2010, *J Clin. Endocrinol Metab* 95:471-478
249. Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, Tangpricha V, McComsey GA, Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals, *Antiviral Therapy* 2011; 16:555-563
250. Carrelli AL, Walker MD, Lowe H, McMahon DJ, Rundek T, Sacco RL, Silverberg SJ, Vitamin D Deficiency Is Associated With Subclinical Carotid Atherosclerosis, The Northern Manhattan Study, *Stroke.* June 30 2011, 2011;42:2240-2245
251. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, Arcaro G, Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients, *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Nov;65(5):593-7.

252. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falezza G, Muggeo M, Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance, Division of Metabolic Diseases, University of Verona Medical School, Italy, *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):627-31.
253. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, Gil C, Cortez J, Ferreira A, 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb;24(2):611-8.
254. Hadi HAR, Suwaidi JA: Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management*, 3(6): 853–876, 2007.
255. Rodondi N, Yerly P, Gabriel A et al. Microalbuminuria, but not cystatin C, is associated with carotid atherosclerosis in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1107-1114.
256. Yokoyama H, Aoki T, Imahori M, Kuramitsu M. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. *Kidney Int* 2004;66:448-54.
257. Ishimura E, Taniwaki H, Tsuchida T, Obatake N, Emoto M, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Nishizawa Y. Urinary albumin excretion associated with arterial wall stiffness rather than thickness in type 2 diabetic patients, *J Nephrol*. 2007 Mar-Apr;20(2):204-11.
258. Gül K, Üstün İ, Aydın Y, Berker D, Erol K, Ünal M, Barazi A.Ö, Delibaşı T, Güler S, Carotid intima-media thickness and its relations with the complications in patients with type 1 diabetes mellitus, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2010; 10: 52-8

259. Akalin A, Alatas O, Colak O. Relation of plasma homocysteine levels to atherosclerotic vascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients. *European journal of endocrinology* 2008;158:47-52.
260. D. Stejskal, V. Ruzicka, S. Adamovska, R Jurakavo. Adiponectin concentrations as acriterion of metbolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers* 147(2), 167-172, 2003
261. Li S, Shin HJ, Ding EL, VanDam, RM, Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes, *JAMA*. 2009;302(2):179-188. doi: 10.1001/jama.2009.976
262. Cruz M, Macedo RG, Valerio YG, Gutierrez M, Navarro RM, Duran G, Wachter N, Kumate J, Low Adiponectin Levels Predict Type 2 Diabetes in Mexican Children, *Diabetes Care* June 2004 vol. 27 no. 6 1451-1453
263. Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B, The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance, *Endocrine*. 2009 Oct;36(2):205-10.
264. Özkan Y, Koca S.S, Gencer V, Özalp G, Dönder E, Hipertansif olgularda azalmış serum adiponektin düzeyleri, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005,25:519-524

