



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA VİTAMİN D
DÜZEYLERİ, VİTAMİN D SEVİYESİ İLE KAN GLUKOZU
KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİĞİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜLYA COŞKUN

DÜZCE-2011



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA VİTAMİN D
DÜZEYLERİ, VİTAMİN D SEVİYESİ İLE KAN GLUKOZU
KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİĞİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. HÜLYA COŞKUN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. YUSUF AYDIN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr.Yusuf AYDIN' a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Tansu SAV, Yrd. Doç. Dr. Ali KUTLUCAN, Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Hakan CİNEMRE, Doç. Dr. Orhan KOCAMAN'a, İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Sinan ALBAYRAK, Yrd. Doç. Dr. Serkan BULUR, Yrd. Doç. Dr. Yasin TÜRKER, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Peri ARBAK, Yrd. Doç. Dr. Leyla AYDIN, Prof. Dr. M. Faruk GEYİK, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM' a

İstatistik çalışmalarımnda yardımları için Yrd. Doç. Dr. Leyla AYDIN' a,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve yoğun bakım hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşime tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hülya COŞKUN

ÖZET

Giriş: Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünyada ve Türkiye’de görülme sıklığı giderek artan, mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Yapılan bazı çalışmalarda diyabet hastalarındaki kan glukozu, HbA1c değerleri ile 25(OH)D₃ düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur. Vitamin D düzeyleri düşük saptanan hastalarda kan glukozu ve HbA1c düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada amacımız, Tip 2 DM hastalarındaki vitamin D düzeylerini belirlemek ve vitamin D düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ve Diyabet polikliniğine başvuran ortalama yaşı 55±0.81 olan 107 kadın ve 63 erkek Tip 2 DM hastası alındı. Hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), HbA1c ve 25(OH)D₃ düzeylerine bakıldı. Olgular ölçülen 25(OH)D₃ düzeylerine göre (Vitamin D değeri ≤ 20 ng/ml, 20-30 ng/ml arasında, vitamin D değeri ≥ 30 ng/ml) üç gruba ayrıldı. Çalışmaya diyabet süresi 6 aydan kısa olanlar, diyabet tanısı olup medikal tedavi almayanlar, hiperkalsemi veya hipokalsemisi olanlar, hiperparatiroidi veya hipoparatiroidi tanıları mevcut olanlar, D vitamini tedavisi alanlar ve vücut kitle indeksi (VKİ) >45 kg/m² olan hastalar alınmadı.

Bulgular: Vitamin D değeri ≤ 20 ng/ml olan 41 olgu, 20-30 ng/ml arasında olan 50 olgu ve vitamin D değeri ≥ 30 ng/ml olan 79 olgu tespit edildi. Tüm olgular dikkate alındığında ortalama 25(OH)D₃ düzeyi erkeklerde 38,10 ng/ml (11-68,7 ng/ml) ; kadınlarda 24,20 ng/ml (5,8-70,7 ng/ml) olarak saptandı. Erkeklerde ortalama vitamin D düzeyi kadınlara göre daha yüksekti (p: 0.001). Vitamin D grupları arasında AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,97, 0,96, 0,44). Vitamin D grupları arasında yaş, VKİ ve bel çevresi açısından anlamlı fark saptandı (p: 0,01, <0,001, 0,002). Vitamin D grupları arasında parathormon (PTH), fosfor (P), albumin, kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark yokken kalsiyum (Ca) düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (p: 0,02). HbA1c düzeylerine göre ortalama vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmama ile birlikte HbA1c≤7 olan grupta vitamin D düzeyi, HbA1c>7 olan gruba göre daha yüksek saptandı (p: 0,115). Gruplar arasında fiziksel aktivite, güneşe maruziyet ve

diyet açısından anlamlı fark yokken örtünme açısından değerlendirildiğinde örtülü grupta vitamin D düzeyleri örtülü olmayan gruba göre daha düşük saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (p: 0,001).

Sonuçlar: Çalışmamızda Tip 2 DM hastalarının %53'ünde vitamin D eksikliği ve yetersizliği saptandı. Kadınlarda D vitamini eksikliği erkeklere göre daha belirgindi. Vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan hastalar, vitamin D eksikliği olmayan hastalara göre daha obez bulundu. Örtülü hastalarda vitamin D düzeyleri örtülü olmayanlara göre daha düşük bulundu. Vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan diyabetik hastalar ile vitamin D eksikliği olmayan hastaların kan şekeri regülasyonu arasında fark gözlenmedi. Ancak $HbA1c \leq 7$ olan hastalarda vitamin D düzeyleri daha yüksek saptandı.

Anahtar kelimeler: Vitamin D, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Glisemik kontrol

ABSTRACT

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a disease, which has an increasing incidence all over the world and in Turkey, with high mortality and morbidity because of its' micro- and macrovascular complications. In several studies of patients with diabetes, blood glucose, HbA1c values and 25 (OH) D3 level were found to be related. In patients with low vitamin D level, blood glucose and HbA1c levels were found to be high. In this study, our aim is to determine vitamin D level in patients with Type 2 DM and to evaluate the relationship between vitamin D level and glycemic control.

Methods: In this study 107 women and 63 male patients with Type 2 DM whose mean age was 55 ± 0.81 that admitted to internal medicine and diabetes outpatient clinic of Duzce University School of Medicine were included. Patients fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PPBG), HbA1c and 25(OH)D3 level were measured. The cases were divided into three groups according to measured 25(OH)D3 level (Vitamin D value ≤ 20 ng/ml, between 20-30 ng/ml, ≥ 30 ng/ml). In this study patients with; diabetes of less than 6 months duration, diagnosed as diabetes but under the control without medical treatment, hypercalcemia or hypocalcemia, existing diagnoses of hyperparathyroidism or hypoparathyroidism, receiving vitamin D treatment and body mass index (BMI) > 45 kg/m² were excluded.

Results: Vitamin D level was found ≤ 20 ng/ml in 41 cases, between 20-30 ng/ml in 50 cases and ≥ 30 ng/ml in 79 cases. When all the cases were considered, mean 25(OH)D3 level was found as 38.10 ng/ml (11 to 68.7 ng/ml) in men and 24.20 ng/ml (5.8 to 70.7 ng/ml) in female. In men, the average vitamin D level was higher than in women ($p = 0.001$). Between the vitamin D groups, no significant difference was found in terms of the FBG, PPBG and HbA1c levels ($p: 0.97, 0.96, 0.44$). Between the vitamin D groups, in regard to age, BMI and waist circumference, significant differences were detected ($p = 0.01, <0.001, 0.002$). When there was not any significant differences in regard to parathyroid hormone (PTH), phosphorus (P), albumin, cholesterol levels, a significant difference between calcium (Ca) levels was detected between the vitamin D groups ($p: 0.02$). Although there is no significant

difference according to HbA1c levels in mean vitamin D levels, the vitamin D level was higher in the group with HbA1c ≤ 7 than the group with HbA1c > 7 (p: 0.115). There was not any significant difference between the groups in terms of physical activity, diet, sun exposure. When evaluated in terms of covering vitamin D level was detected lower in covered grup and there was significant difference between the groups (p = 0.001).

Conclusion: In our study, 53% of the patients with Type 2 DM was found to have vitamin D deficiency and insufficiency. Vitamin D deficiency was more evident in women than in men. Patients with vitamin D deficiency or insufficiency were found to be more obese than the patient without vitamin D deficiency. Vitamin D level was found to be lower in covered group than the uncovered ones. Although there was not any difference in terms of blood glucose regulations between the patients with Vitamin D deficiency or insufficiency and without deficiency, vitamin D level was found to be higher in patients with HbA1c ≤ 7 .

Key words: Vitamin D, Type 2 Diabetes Mellitus, Glycemic control

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLolar ve ŞEKİLLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Tanı	4
2.4. Sınıflama	6
2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	8
2.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	9
2.4.3. Sekonder Diyabet	10
2.4.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	11
2.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	12
2.5.1. Akut Komplikasyonları	13
Hipoglisemi	13
Diyabetik Hiperosmolar Non-ketotik Koma	14
Diyabetik Ketoasidoz	14
Laktik Asidoz	14
2.5.2. Makrovasküler Komplikasyonları	15
Kardiyovasküler Komplikasyonlar	15
Periferik Arter Hastalığı	15
Serebrovasküler Hastalıklar	16
2.5.3. Diyabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları	16
Diyabetik Retinopati	16
Diyabetik Nefropati	18
Diyabetik Nöropati	22
2.6. Vitamin D	25
2.7. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması	26
2.8. D Vitamini Kaynakları ve İhtiyaçları	28
2.9. D Vitamini Fonksiyonları	30

2.10. D Vitamini ve İnsülin Direnci	30
2.11. Vitamin D ve Diyabet	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51

TABLolar:

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2: Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu

Tablo 3: Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

Tablo 4: ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri

Tablo 5: İdrarla albumin atılımındaki değişiklikler

Tablo 6 : Diyabetik Nöropatide ağrı tedavisi

Tablo 7: 1,25 OH₂ D₃'ün Sentezini Etkileyen Faktörler

Tablo 8: Serum 25 (OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu

Tablo 9: Tüm olguların demografik özelliklerinin ve biyokimyasal parametrelerin ortalamaları

Tablo 10: Grupların cinsiyet dağılımı

Tablo 11: Cinsiyete göre Vitamin D düzeyleri

Tablo 12: Vit D gruplarına göre yaş, VKİ, Bel Çevresi dağılımı ve istatistiksel karşılaştırması.

Tablo 13: Vitamin D gruplarında açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HBA1c düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırması

Tablo 14: Vitamin D < 30, Vitamin D ≥ 30 gruplarında açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HBA1c düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırması

Tablo 15: Vit D gruplarında Ca, P, Total Kolesterol, LDL, HDL ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması

Tablo 16: Vitamin D gruplarında PTH ortalamaları

Tablo 17: Vit D grupları arasında diyet, egzersiz, örtünme ve güneşe maruziyet açısından karşılaştırılmaları

Tablo 18: Diyabet tedavi çeşidine göre Vitamin D düzeyleri ve Vitamin D gruplarında diyabet tedavi şekilleri

Tablo 19: HBA1c ≤ 7, HBA1c > 7 göre vitamin D düzeyleri

ŞEKİLLER:

Şekil 1: D vitamini sentezi

Şekil 2: Grupların cinsiyet dağılımı

Şekil 3: Cinsiyete göre Vitamin D düzeyleri

Şekil 4: Vit D gruplarına göre yaş, VKİ, Bel Çevresi dağılımı

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ACE : Anjiotensin converting enzim
ADA : Amerikan Diyabet Cemiyeti
AKŞ : Açlık kan şekeri
Ca : Kalsiyum
DM : Diyabetes Mellitus
E: Erkek, K: Kadın
EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı
HbA1c : Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
IAA: İnsülin Otoantikorları
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC : Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği
IFG : Bozulmuş açlık glukozu
IGT : Bozulmuş glukoz toleransı
LADA: Erişkin Geç Otoimmün Diyabet
MODY : Maturity Onset Diyabetes Young
NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
P : Fosfor
PTH : Parathormon
TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TKŞ: Tokluk Kan Şekeri
TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
UAE: Üriner Albumin Atılımı
UV : Ultraviyole
VDBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR : Vitamin D reseptör
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

DM; insülin hormonunun mutlak yokluğu ya da görece olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen, akut komplikasyonlarıyla ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla da yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan kronik metabolik bir hastalıktır (1). DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünya diyabetik hasta nüfusu halen 200 milyon civarındadır ve bu sayının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2, 3).

D vitamini klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak adlandırılmaktadır. Uzun yıllar D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ancak son 20-25 yılda yapılan çalışmalar, bu bilinen fonksiyonları dışında D vitamininin daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bugün, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir (4-8).

Tip 2 diyabet etyopatogenetik olarak insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Tüm diyabetli hastaların % 75-80'lik kısmını oluşturur (9). Obezite, fiziksel aktivite azlığı, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Genellikle kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Vitamin D eksikliği ile Tip 2 DM hastalığı çok eskiden beri ilişkilendirilmiştir. Hayvan modellerinde vitamin D eksikliğinin insülin sekresyonunu inhibe ettiği doğrulanmıştır (10).

Pankreas β -hücrelerinde 1.25-dihidroksivitamin D ($1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$) vitamini reseptörleri bulunmuştur. Birçok çalışmada VDR gen polimorfizmi ile Tip 2 DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (11).

D vitamini düşüklüğünün glukoz intoleransı için risk faktörü olduğu uzun süredir öne sürülmektedir. Tip 2 diyabetlilerde 25-hidroksivitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) düzeyi diyabetik olmayanlara göre daha düşüktür. Tip 2 diyabetli kadınlarda D vitamini eksikliği daha sıktır. Diyabet riski taşıyanlarda D vitamini eksikliği bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur. Vitamin D insülin duyarlılığını

veya pankreas beta hücre fonksiyonunu etkileyerek Tip 2 DM patogenezinde rol oynayabilir. D vitamini eksikliği, metabolik sendrom ve Tip 2 DM için risk faktörüdür (12).

Bu bilgiler ışığında biz de, Tip 2 DM hastalarında vitamin D düzeylerinin belirlenmesi ve vitamin D düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişkinin saptanmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

DM; insülin hormonunun mutlak yokluğu ya da görece olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen, akut komplikasyonlarıyla ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla da yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan kronik metabolik bir hastalıktır (1).

DM 'da görülen hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve bazen de polifaji ve görme bozukluğunu içerir. Ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma diyabetli hastalarda yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlardır. Uzun dönem komplikasyonlar ise görme kaybı ile sonlanabilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, ayak ülserlerine ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara yol açan otonom nöropatiyi içerir (13).

2.2. Epidemiyoloji

DM, erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u diyabetlidir (14). Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (15). Populasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (16). 2000'li yıllarda tahmini 171 milyon olan diyabetli kişi sayısının 2030'larda 366 milyona ulaşacağı bildirilmektedir (17). Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90-95'ini Tip 2 diyabet, %5-10'unu Tip 1 diyabet ve %2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturmaktadır (18).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988–1994 arası) % 5.1'inin bilinen diyabetik olduğu bulunmuştur (19). Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamı %7.8'dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı %38 oranında artış göstermiştir (18).

Türkiye’de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6.7 olarak bildirilmiştir (20). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezin katılımıyla tamamlanan TURDEP-II çalışmasının verilerine göre; Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7, yeni tanı konan diyabetli oranının %45, tedavi gerektiren toplam diyabetli oranının %55, bozulmuş glukoz toleransı oranının da %7,9 olduğu bildirilmektedir (21)

2.3. Tanı

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999’da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (22-24).

2010 yılında yeniden düzenlenen ADA’nın diyabet tanısı için belirlediği kriterler tablo 1’ de belirtilmiştir (25).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

<p>1. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır) Veya</p> <p>2. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır) Veya</p> <p>3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)' de 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) olması. OGTT; WHO'nün tanımlandığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır. Veya</p> <p>4. HbA1c değerinin $\geq 6,5\%$ olması (bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standartize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuarlarda yapılmalıdır.)</p>

Yukarıdaki kriterlerden biriyle tanı konulabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu kriterlerden biriyle tanı doğrulanmalıdır (26). Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir.

ADA, EASD, IDF ve Uluslar arası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6,5 olarak belirlemiştir. Bununla beraber A1C 'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı

kullanımının, pek çok toplumda olduğu gibi; ülkemiz içinde şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (27).

Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin 2004 kılavuzunda, 1997'de yayınlanan ve 2003'de tekrar revize edilen diyabet uzman komitesinin yayınladığı rapora dayanarak, diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan, fakat normalden yüksek kan glukoz düzeyi olan bireylerin bulunduğu bir ara grup tanımlanmıştır (28). Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak adlandırılan bu ara grup günümüzde "Pre-diyabet" olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2). Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeydeki karbonhidrat intoleransının bile makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliğini ve sıklıkla diyabete ilerlediğini göstermesidir (23, 29).

Tablo 2: Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu

<p>Açlık plazma glukoz seviyesi; < 100 mg/dl (<5.6 mmol/l) = Normal glisemi 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) = Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ≥126 mg/dl (7.0 mmol/l) = Diyabetes mellitus</p> <p>75 gr. OGTT' de 2. saat plazma glukoz seviyesi; < 140 mg/dl (<7.8 mmol/l) = Normal glisemi 140-199 mg/dl (7.8-11.1 mmol/l) = Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ≥200 mg/dl (11.1 mmol/l) = Diyabetes mellitus</p>
--

2.4. Sınıflama

ADA, 2003 yılında tekrar gözden geçirilen diyabet uzman komite raporuna göre, diyabeti 4 klinik sınıfa ayırmıştır (23, 28, 29). (Tablo 2)

- Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan, immün aracılıklı, β-hücre harabiyetine bağlı).
- Tip 2 DM (insülin direnciyle beraber, ilerleyici insülin sekresyon defektine bağlı).

- Diğer spesifik diyabet tipleri: β - hücre fonksiyonunda genetik defektler, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal maddelere bağlı enfeksiyonlar vb.
- Gestasyonel DM (GDM); gebelik sırasında tanısı konan diyabet.

Tablo 3: Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (27)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır.)	
A. İmmün aracılıklı	
B. İdyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • Mitokondriyal DNA • Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendr. • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendr. 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri <p>G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-insülin reseptör antikorları • Stiff-man sendr. • Diğerleri <p>H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendr. • Down sendr. • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendr. • Laurence-Moon-Biedl sendr. • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendr.

<ul style="list-style-type: none">• Feokromositoma,• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">• Turner sendr.• Wolfram (DIDMOAD) sendr.• Diğerleri
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	

2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliğiyle sonlanan β -hücre destrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de, ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır (30). 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetiklerin yaklaşık %7-10 kadarını kapsar (31).

Tip 1 diyabetin patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle β hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon ve bunu izleyerek gelişen enflamatuar olaylar (insülitis) sorumludur. Bu kişiler ve akrabalarında Addison hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit, pernisiyöz anemi gibi diğer birçok otoimmün hastalık riski de artmıştır (31-33). Otoimmün sürecin tetiklenmesinde enfeksiyöz ya da çevresel uyaranlar başlıca rolü oynarlar. Klinik semptomlar, sağlam beta hücre oranı %20 civarına indikten sonra başlar (34).

Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) β -hücre yıkımı mevcuttur. Otoimmün tipte, genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virusler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar ve başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur. Bunlar endokrin pankreas hücrelerinin sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikörleri (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikörler (anti GAD), insülin otoantikörleri (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikörler (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antikörlerine (ICSA) karşı meydana gelmiş antikörlerdir (35, 36). Non-otoimmün tipte ise, otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği gelişir ve kanda adacık otoantikörleri bulunmaz (27).

Tip 1 diyabette klinik, beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücresinin ölümü çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilirler. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder. Stres ve infeksiyon gibi hallerde, aşırı hiperglisemi ve ketoasidoz tablosu ile aniden kliniğin değiştiği bir formda olabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta insülin gerektirmeseler de hastalığın ilerleyen dönemlerinde mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla Tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak gerçekte bu hastalar Tip 1 diyabet olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar (37).

2.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (38). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan Tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (27). İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm diyabetli hastaların % 85-90'lık kısmını oluşturur. Hastaların çoğu obezdir (38). Obezite, diyabetin açığa çıkmasına, var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur (39).

Tip 2 diyabetin patogenezi karmaşık olup başlıca üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir.

- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu (insülin salgılanma defekti)

- Karaciğerde glukoz üretiminde artış (39)

Genellikle insülin direnci Tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (27).

Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diabetes Young) ve mitokondriyal Diyabet yer almaktadır. MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu da mevcuttur. Otozomal dominant geçişli olup diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir (40). Mitokondriyal Diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda DM yanında; sağırılık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (39, 41).

Diyabet tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve beta hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini artırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönemde ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir. Tip 2 diyabetiklerde sekonder direnç adını alan bu döneme geçişin %2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (42).

2.4.3. Sekonder Diyabet

Değişik hastalıklarla diyabetin birleştiği bir durumdur. Bunlara örnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, bazı ilaç ve kimyasal maddeler (diüretikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antineoplastik ajanlar) ve bir takım genetik hastalıklar (kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir (43).

2.4.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GDM ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan değişik derecelerde glukoz intoleransdır (44). Bu tanım insülin veya medikal nutrisyonel tedavi kullanılmasından ya da glukoz intoleransının doğum sonrası devam edip etmemesinden bağımsızdır. Gebelik öncesi veya gebelikle birlikte başlayan fark edilmemiş glukoz intoleransı tanımı değiştirmez. Tüm gebeliklerin %4'ünde GDM görülür ve ABD'de yılda 135.000 vaka bildirilmektedir (45). Gebeliğin bitiminden 6 hafta veya daha fazla zaman geçtikten sonra hastanın yeniden değerlendirilmesi gerekir. Vakaların büyük çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner. GDM, anne ve fetusun mortalite ve morbiditesini arttırır ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde Tip 2 DM sıklığının arttığı bildirilmiştir (46). Erken dönemde tanınıp gerekli müdahalenin yapılması GDM'a bağımlı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltırken, diğer taraftan maternal komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir (47).

GDM'ta tanı oral glukoz tolerans testine dayalıdır. Test öncesi ilk prenatal vizitte tüm gebelere risk değerlendirmesi yapılmalıdır. İleri yaşı, ailede DM öyküsü, obezite, etnik köken, makrozomik bebek doğurma öyküsü, önceki gebeliklerde glukoz intoleransı gibi klinik özellikleri bakımından yüksek risk altındaki gebeler mümkün olan en kısa zamanda glukoz tolerans testi ile değerlendirilmelidir. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan gebeler gebeliklerinin 24-28. haftalarında yeniden değerlendirilmelidir. Ortalama risk taşıyan kadınlar gebeliğin 24-28. haftalarında test edilmelidir. Düşük risk grubuna giren gebelere glukoz yüklemesi yapılmasına gerek yoktur (48).

50 g glukozlu tarama testinde gebeliğin 24.-28. haftalarında rasgele bir zamanda (açlık-tokluk durumuna bakılmaksızın) 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra kan glukozu düzeyi ≥ 140 mg/dl ise normal değildir.

100 g glukozlu OGTT; 50g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için yapılmalıdır.

75 g glukozlu OGTT ;WHO ve bazı otörler, gebelerde de gebe olmayan erişkinler gibi 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir. WHO

gebelerde OGTT değerlendirmesinin tıpkı gebe olmayan yetişkinlerdeki gibi yapılmasını önermektedir (36).

HAPO çalışmasının verilerine dayanılarak 2011 ADA önerilerinde gestasyonel diyabet tanı kriteri değişmiştir. Yeni tanı kriterine göre 24-28 hafta arasında her gebeye 75 g. OGTT yapılması önerilmektedir. Testte her hangi bir değerin yüksek çıkması halinde GDM tanısı konur, ilave olarak 100 g OGTT yapmaya gerek yoktur (49). Ancak henüz tüm ülke ve merkezlerde rutin uygulama yeri bulmamıştır.

Tablo 4: ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri (27)

	Açlık	1. st	2. st	3. st
ADA kriterleri				
100 g glukoz ile OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
75 g glukoz ile OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	-
WHO kriterleri				
75 g glukoz ile OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥126	-	≥200	-
2011 değişiklikler (49)				
75 g glukoz ile OGTT (1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	

2.5. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetes mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar nonketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati (36)

2.5.1. Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi

Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabetiklerde hipoglisemi hemen daima tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi, insülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülürken sülfonilüre kullananlarda daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi masum bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilir. Trombosit agregasyonunu artırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını önlemektedir. Dolayısıyla agresif tedaviye rağmen komplikasyonlar gelişebilir (50).

Diyabetik Hiperozmolar Non-Ketotik Koma

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaşı grubunda görülen bir komplikasyondur. Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (42).

Diyabetik Ketoasidoz

Hiperglisemi, ketonemi, artan anyon gap ile giden metabolik asidoz ile karakterize akut ve yaşamı tehdit eden bir diyabet komplikasyonudur. Daha çok Tip 1 diyabetiklerde görülmekle birlikte her iki tipte de görülebilmektedir. Oluşumunda en önemli olay mutlak veya rölatif insülin yetersizliği ve bununla birlikte artan kontr-insülinler hormon düzeyleridir. Mortalitesi ortalama %2,5-9 arasında değişmektedir (51).

Laktik Asidoz

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık %10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların %50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (52).

2.5.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

DM ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır (53).

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır (54). Tip 2 diyabetik hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır (55). Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde miyokard enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok sıktır. Ayrıca, kan glukozunun kontrolünü bozarak, ketotik ve nonketotik hiperosmolar komaların da öncüsü olabilir. Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü sıklığı yüksektir (56). Diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm ve perioperatif risk artışı gibi durumlar oluşabilmektedir (57)

Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı, sıklıkla alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon ve/veya gangrene neden olan ve amputasyonla sonuçlanabilen bir durumdur. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığının varlığı, mortaliteyi arttırabilmektedir (58). Görülme riski normal popülasyona göre 2-5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında ise, diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu normal popülasyona göre % 50 daha fazla bulunmuştur. Diyabete bağlı periferik arter hastalığında ateroskleroz multisegmental, bilateral ve distaldir. Daha çok popliteal, tibial ve peroneal arterlerde yoğunlaşmaktadır (59).

Serebrovasküler Hastalıklar

Yıllardan beri inmenin diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma diyabeti, inme için risk faktörü olarak belirlemiştir.

Diyabetli hastalarda inme riskini arttıran nedenler şöyle özetlenebilir;

Hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, obezite, mikroanjiopatiler ve diğer makroanjiopatiler. Diyabet hem geçici iskemik atak (TIA) hem de inme riskini arttırmaktadır.

Diyabetin serebrovasküler sistemin üzerindeki diğer bir olumsuz etkisi de, beyinde lakün sıklığı ve sayısını arttırmasıdır. Lakünler, genellikle kaviteleşen, küçük infarkt alanlarıdır. İki ayrı patolojik çalışma, lakünlerin diyabetik hastalarda en az iki kat daha sık oluştuğunu ortaya çıkarmıştır (60).

2.5.3. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabette mikrovasküler sistemde hem yapısal, hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Fonksiyonel değişiklikler kan akımında artış, intravasküler basıncın yükselmesi ve vasküler geçirgenliğin artışı şeklinde iken, en önemli yapısal değişiklik bazal membran kalınlaşmasıdır. Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabetin süresi uzadıkça büyük ve küçük bütün kan damarları bozulur (61-63).

Diyabetik Retinopati

Diyabetin ciddi ve en sık rastlanan komplikasyonudur, ayrıca verimli yaşta olanlar arasında en önemli körlük nedenlerindedir (64). Gelişiminde etkili risk faktörleri kronik hiperglisemi, diyabetin süresi ve tipi, puberte, hipertansiyonun birlikteliği, hiperlipidemi, diyabetik nefropati, gebelik ve genetik faktörlerdir (65). Diyabetik retinopatide kapiller permeabilite artışı, kan vizkozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrokölüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir.

Diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır:

1. Non-proliferatif retinopati:

a) Background retinopati:

- Mikroanevrizma ve hemoraji
- Sert eksüda oluşumu
- Maküler ödem olabilir.

b) Preproliferatif retinopati:

- Venöz genişlemeler
- Atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksüdalar
- Retina içi kanamalar
- Retina içi mikrovasküler oluşum

2. Proliferatif retinopati:

- Papilla ve retinada yeni damar oluşumu
- Vitreus içi kanamalar
- Fibro-vasküler proliferasyon
- Retina dekolmanı
- İriste yeni damar oluşumu (rubeozis iridis) (66, 67)

Nonproliferatif Retinopati;

Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, küçük kırmızı noktalar şeklinde görülen ve “Background Retinopathy” olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksüda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar (68).

Proliferatif Retinopati;

Oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir. Proliferatif fazın görme kaybı ile sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır: Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glokom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır (68).

Diyabetik Retinopatinin Tedavisi

Körlüğün önemli bir nedeni olan retinopati, genellikle görme kaybı gelişene kadar görme ile ilgili semptomlar vermez. Tedavide sıkı glisemik kontrolün, sıkı kan basıncı kontrolünün ve fotokoagülasyonun önemli olduğu kanıtlanmıştır. İlerlemiş vakalarda, görme gücünü korumak için vitrektomi yararlı olabilir (69). Sıkı glisemik kontrol ile, HbA1c düzeyi % 7'nin altında tutulmaya çalışılmalıdır. Ayrıca, hipertansiyonu olan Tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncı kontrolü diyabetik retinopati progresyonunu yavaşlatır, vitreus hemorajisi riskini azaltır (70).

Lazer fotokoagülasyon, ilerlemiş retinopatinin primer tedavisidir. Retinopatinin progresyonunu yavaşlatır ve görme kaybı gelişiminde azalma sağlar. Tedavi genellikle, görme kaybını düzeltmez, sadece ilerlemesini yavaşlatır; fakat nonproliferatif diyabetik retinopati ve erken proliferatif retinopatide fotokoagülasyon tavsiye edilmemektedir (68).

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetmezliği hastalarının 1/3'ini diyabetikler oluşturur. Avrupa ve Amerika'da Tip 1 diyabetli hastaların %30-50'sinde, Tip 2 diyabetiklerin %5-15'inde diyabetik nefropati gelişir (71). Esas olarak kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini artırır

ve idrarla albumin atılımında (UAE) diğer renal hastalıklara bağlı olmayan artış şeklinde tanımlanır. Hiperglisemi, kan basıncı artışı ve genetik predispozisyon diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörleridir. Serum lipidlerinde artış, sigara içme alışkanlığı ve diyetle protein miktarı ve kaynağı da risk faktörleri olarak rol oynamaktadır. Tip 1 diabette mikroalbuminüri muayenesi tanıyı takiben 5. yılda başlayarak her yıl yapılmalıdır veya puberte veya metabolik kontrolün zayıf olduğu durumlarda daha erken başlanmalıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda, tanı sırasında ve daha sonra her yıl yapılmalıdır (72).

Diyabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hiyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hiyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir.

Diyabetik nefropati gelişim süreci 5 evredir:

Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi: Diyabet tanısı konduğu anda mevcuttur (73). Hiperfiltrasyon (glomerüler filtrasyon hızı: $GFR > 135 \text{ ml/dk } 1.73 \text{ m}^2$) ile GFR % 20-40 artabilir ve egzersiz sırasında belirgin, UAE artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler (66, 74).

Evre 2: Sessiz dönem: Klinik bulgu yoktur. Ama morfolojik değişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. Glomerüler filtrasyon hızı yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin UAE devam eder. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler renal biyopsi ile gösterilebilir. Birçok hasta bu evreden 3. evreye geçmez. İyi glisemik kontrol ile düzelmeye gözlenebilir (75).

Evre 3: Başlangıç halinde (incipient) diyabetik nefropati dönemi (Mikroalbuminürik evre): Bu dönemde GFR normaldir. UAE mikroalbuminürik düzeyde, yani 30-300 mg/24saat veya 20-200 mg/dk arasındadır. Aşık nefropatinin habercisidir (75, 76). Diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusudur (77, 78). Mikroalbuminüri, nefropati tanısında kullanılan en erken belirteç olmasının yanısıra, Tip 1 ve 2 diyabetli hastaların artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerini de göstermektedir (79-81). Hastanın mikroalbuminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. İdrarla albumin atılımı ile ilgili kavramlar Tablo 4' de verilmiştir. Hematüri, konjestif kalp yetmezliği, egzersiz, aşırı protein alımı, ateş, kontrolsüz diyabet ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbuminüri pozitifliğini artırır (75,76). UAE ölçümü diyabetik nefropati tanısı için çok önemli olmakla birlikte, bazı Tip 1 veya Tip 2 diyabetik hastalarda UAE normal ancak GFR azalma görülebilmektedir (82, 83). Tip 1 diyabetli hastalarda bu durum uzun süreli diyabeti, hipertansiyonu ve/veya retinopatisi olan kadın hastalarda daha sıktır (82). NHANES III'de mikroalbuminürisi ve makroalbuminürisi ve retinopatisi olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda GFR düşüklüğü (<60 ml/dak/1,73 m²) gözlenmiştir (84). Renal biyopsi yapılmamış olmakla birlikte bu gözlem olasılıkla klasik diyabetik glomerulosklerozdan ziyade renal parankimal hastalığa bağlıdır. Bu çalışmalar, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda normoalbuminürinin GFR'deki azalmayı engellemediğini göstermektedir. Bu nedenle, diyabetik nefropati muayenesinde GFR ve UAE rutin olarak tayin edilmelidir (85). Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progresif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0.8 gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir (75, 76).

Tablo 5: İdrarla albumin atılımındaki değişiklikler (86)

	24 saatlik örnek	Kısa süreli örnek	Spot örnek
Normal	<30 mg	<20 ug/dk	<30 ug/mg kreatinin
Mikroalbuminüri	30-300 mg	20-200 ug/dk	30-300 ug/mg kreatinin
Klinik albuminüri	>300 mg	>200 ug/dk	>300 ug/mg kreatinin

Evre 4: Klinik (aşıkâr) Diyabetik Nefropati Dönemi: Klasik olarak persistan proteinüri (> 0.5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde hipertansiyon da vardır ve hipertansiyon tedavi edilmezse renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR' nin düşme hızı, ayda 1/ml dk.' dır. Antihipertansif tedavi ile GFR' deki azalma hızı % 60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir. Böylece morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır (87).

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği: Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar komplikasyonları (mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk' nın altına indiğinde renal replasman tedavisi programına alınmalıdır (88).

Tedavi

Glisemik kontrol: Sıkı glisemik kontrol mikroalbuminüri ve bariz proteinürisi olanlarda protein atılımını azaltır, böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatır.

Kan basıncı kontrolü: Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı diyabetik nefropatiyi hızlandırır ve kan basıncı kontrolü ile GFR düşüşü engellenir, ortalama yaşam süresi artar, diyaliz ve transplantasyon oranı azalır. Kan basıncı, proteinüri <1 g/gün ise 130/80 mmHg'nin altına düşürülmesi, >1 g/gün ise <125/75 mmHg altına indirilmesi gereklidir. ACE inhibitörleri Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde birinci tercihtir. Her ikisi de nefropati progresyonunu yavaşlatır (89).

Hipertansif diyabetiklerde ilaç dışı tedavi (tuz kısıtlaması, egzersiz, ideal vücut ağırlığına inme ve sigarayı bırakma) öncelik taşır (90). İlaç tedavisinde ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, alfa blokerler kullanılabilir. Verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda, özellikle Tip 2 diyabetli hastalarda proteinüriyi azalttıkları gösterilmiştir. Selektif olmayan beta blokerler, hipoglisemi belirtilerini maskeler ve şiddetini artırır. Trigliserid düzeylerinde artış ve HDL düzeyinde (% 10-20) düşüş ortaya çıkabilir (91).

Protein kısıtlanması: Diyetteki protein alımının azaltılmasının böbrek hastalığının gidişini yavaşlattığı gösterilmiştir. Günlük 0.85 gr/kg proteinli diyet alan diyabetik hastalarda bu protein kısıtlanmasının GFR, kreatinin klirensi ve albuminüri üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir (91).

Renal replasman tedavisi: Peritoneal diyaliz, hemodiyaliz ve renal transplantasyondur.

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, insidansı ise yılda yaklaşık %2 olarak bildirilmektedir (92, 93). Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (27).

Diyabetik nöropati proksimal veya distal sinirleri, duyuşsal, motor ve otonom sinirleri farklı Őekillerde etkileyerek oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur. Kalın liflerin ($A\alpha$ ve $A\beta$) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi, tendon reflekslerinde azalma ile vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşur. İnce liflerin (C -lif ve $A\delta$) etkilenmesi sonucunda dizestezi, hiperestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişir (94).

Diyabetik nöropatinin patogeneğinde metabolik ve vasküler faktörler yer alır. Hiperglisemi sonucu sorbitol yolu daha fazla işleyip hücre içinde sorbitol birikir. Bu sorbitol gibi polioll olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına neden olur. Membran Na - K - ATP ase aktivitesi azalıp, sinir iletimi yavaşlar. Bunun yanında akson içindeki enzim, nörotransmitter gibi maddelerin de transportu yavaşlar. Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, diyabet süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozuklukta devreye girer. Aksonal proteinler ve vaso nervosum çeperlerinde non-enzimatik glikozilasyon da nöropati patogeneğinde rol oynar (95).

Diyabetik nöropati aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

A. Diyabetik Polinöropati

1. Distal polinöropati

En yaygın görölen, ilerleyici tablodur. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görölr. Proprioepsiyon ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. Ağrı ve ısı duyuları azalmıştır. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (allodini, ağrı) sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale eldiven-çorap tarzı tutulum tipiktir. Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı özellikle geceleri olur. Ayak ülserleri, enfeksiyonlar ve nöro-osteo artropati gelişebilir.

2. Fokal nöropatiler

Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içerisinde spontan gerileyebilen özelliktir.

a) Kranial 3. sinir felci: Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir.

b) Radikülopati: Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya truncal ağrılara neden olur.

c) Pleksopati: Brakial ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

B. Otonom Nöropati

a) Ortostatik hipotansiyon

b) Kardiyak denervasyon sendromu: Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir. Disritmiler, egzersiz intoleransında azalma, sessiz miyokard infarktüsü, ani ölüm görülebilir.

c) Gastrointestinal nöropati:

-Mide boşalması gecikir. (gastroparezi)

-Motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı-kusma görülebilir)

-Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir. (tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur.)

-Konstipasyon, gece diyareleri

d) Genitoüriner nöropati

-erektile disfonksiyon

-mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans, infeksiyon)

e) Hipogliseminin farkına varamama: Hipoglisemiye kontr-regülatuar hormon yanıtı azalır.

f) Otonom sudomotor disfonksiyon

g) Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı

h) Santral hiperhidroz: Özellikle yemekten sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve flushing (27)

Tanı Testleri:

Kantitatif sensoryal testler (vibrasyon testi, termal algılama testi, dokunma ve pozisyon testi, ağrı eşliği testi)

Motor nöropati için kas gruplarının motor muayeneleri

Derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi

Elektrofizyolojik testler: Elektromiyografi Sural sinir biyopsisi (95)

Tedavi:

Diyabetik periferik ve otonom nöropatinin tedavisinde iyi bir glisemik kontrol birinci sırada yer alır (95)

Tablo 6 : Diyabetik Nöropatide ağrı tedavisi (27)

Sınıf	Örnek	Önerilen dozlar
Trisiklik antidepresan ilaçlar	Amitriptilin Nortriptilin İmipramin	Gece 10-75 mg Gece 25-75 mg Gece 25-75 mg
Antikonvulsif ilaçlar	Gabapentin Karbamazepin Pregabalin	3 x 300-1200 mg 3 x 200-400 mg 3 x 100 mg
5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri	Duloksetin	1 x 60-120 mg
Alfa-lipoik asit	Thioctacid ampul	600-1200 mg i.v. İnfuzyon
Substans-P inhibitörü	Kapsaisin krem	%0.025-0.075 Haricen günde 1-3 kez
İsosorbid dinitrat	İsosorbid topikal krem	Haricen günde 1-2 kez

2.6. Vitamin D

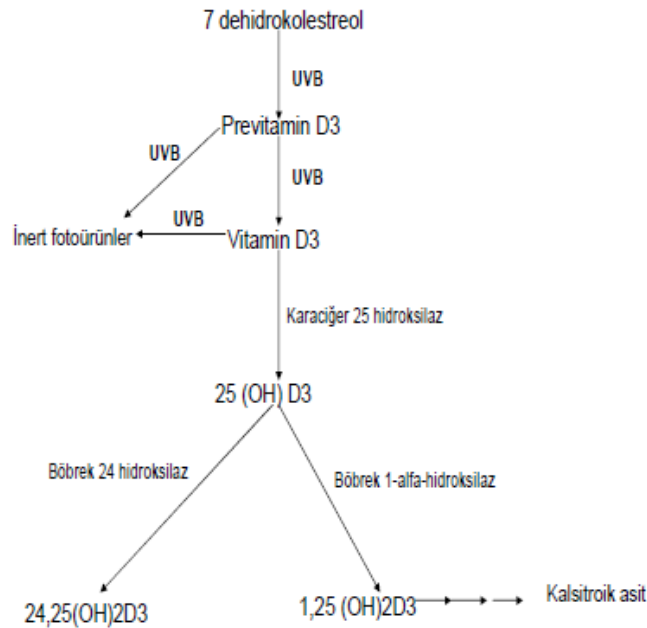
Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (96). Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (97).

D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu agreve ve presipite eder ayrıca ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır (4).

D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (4).

2.7. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

D vitamini yapısal olarak steroid hormonlara benzer. Steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır (98). Çok çeşitli formları olan D vitaminin iki temel formu; vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃ (kolekalsiferol)'dür. D₃ ve D₂ vitamini benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle 'D vitamini' (kalsiferol) olarak isimlendirilebilir (99). D₃ vitamini deride sentezlenirken, D₂ vitamini (ergokalsiferol) besinlerle alınır. D₃ vitamininin sentetik formları da mevcuttur. D₂ vitamini, D₃ vitaminine göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlandığı için plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolaşımdan daha çabuk temizlenir (100).



şekil 1: D vitamini sentezi (97)

Normal koşullarda insan vucudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş işınlarının etkisi ile sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B işınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vucut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür (98). Daha sonra "Vitamin D Bağlayıcı Protein" (VDBP)'e bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve bۆbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'e dönüşür. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), %10'u fibroblast, bۆbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYP11) gerçekleşir. Bۆbrekte ۆzellikle proksimal túbölüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda $25(\text{OH}) \text{D}_3$ 'nin, $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'e dönüşebildiği gösterilmiştir (101). 1-alfahidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından artırılır (Tablo 7). Bu enzimler p450 enzim ailesine aittir.

Tablo 7: $1.25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün Sentezini Etkileyen Faktörler

Olumlu etkileyen faktörler	Olumsuz etkileyen faktörler
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan $1.25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal túbülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen D vitamini, VDBP'ye bağlanarak taşınır.

$25(\text{OH})\text{D}_3$ inaktif olup $(1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün 500-1000'de bir etkinliğine sahiptir), daha çok D vitamini deposu gibi davranır. VDBP alfa globülin yapısında olup karaciğerde yapılır. Östrojen kullanımı ve gebelikte VDBP düzeyi artar.

D vitamininin katabolize olma yolu 24-hidroksilasyondur (hem karaciğer hem böbrekte). 24,25-dihidroksivitamin D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. $1.25(OH)_2D_3$ ise 24-hidroksilasyonla “calcitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır (102).

2.8. D Vitamini Kaynakları ve İhtiyaçları:

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunur. Salmon (Somon balığı), uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir (103). Ancak şu unutulmamalıdır ki hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez. Ancak en önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentez edilen D vitaminidir (104, 105). Bu nedenle yıl içinde D vitamini üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışıklarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır (97, 106-108)

Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 IU/gün, 51- 70 yaş arasına 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 IU/gün D vitamini önerilmektedir (96, 108). Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 IU/gün D vitamin desteği öneriyor (98).

Yukarıda önerilen dozlar genelde kemik sağlığını ve çocukları raşitizmden koruması için önerilen dozlardır. D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük optimal D vitamini ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamini miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksititeyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 IU ile 4000 IU gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (110).

Gebelikte ve laktasyonda, optimal D vitamini ihtiyaçları bilinmemekle birlikte bugün önerilen 200-400 IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek

olduğu görülmektedir. Gebeliğin son trimesterinde 1000 IU/gün D vitamini desteği alan ve almayan gebeler arasında, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliği daha fazla olduğu, bebekler bir yaşında görüldüğünde, daha az kilo aldıkları ve büyüme hızının daha düşük olduğu bildirilmektedir (111). Emziren annelere 2000 ve 4000 IU/gün D vitamini verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamini ihtiyaçlarının karşılanacağını ve süt çocuklarının D vitamini değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirmektedirler (112).

D vitamini eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır: 1,25(OH)₂D₃ vitamin ve 25(OH)D₃ vitamini. Serum 25(OH)D₃ vitamini değerleri en uygun laboratuvar testi olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir (4). Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamini kısımları ayırt edilememektedir. Serum 25(OH)D₃ vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂D₃ vitamini değerleri etkilenmemektedir. Serum 25(OH)D₃ vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (113). Ancak bazı otörler son zamanlarda yapılan yayınlarda bu değerleri <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30ng/ml normal olarak kabul etmektedir (114).

Tablo 8: Serum 25 (OH)D₃ Vitamini Değerlerinin Yorumu (108)

25(OH)D ₃ Vitamini (ng/ml)	25(OH)D ₃ Vitamini (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerde ki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

2.9. D Vitamini Fonksiyonları

D vitamini reseptörü temel olarak bağırsakta bulunur. Sitoplazmik bir reseptördür. D vitamini ve reseptörü kompleks oluşturarak nükleusta ilgili bölgeye giderler. D vitamini bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein olan “calbindin” aracılığı ile kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 düzeyindeyken, D vitamini etkisi ile bu oran %30-80’e çıkar (115). Ayrıca bu etkiden bağımsız bağırsaktan fosfor absorpsiyonunu artırır. Böbrekte ise normal kalsiyum emiliminin devamını sağlar. Direkt etki ile fosfor geri emilimini artırır. Kemikte osteoklast sayı ve aktivitesini artırır. D vitamini hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederken, hücre farklılaşmasını stimüle eder. İmmün sistem modülatörüdür. T hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde, makrofajlarda D vitamini reseptörü bulunur. Ayrıca makrofajlar 25-hidroksivitamin D, 1-alfa hidroksilaz aktivitesine de sahiptir. D vitamini makrositlerin maturasyonunu sağlar. Aktive T lenfosit proliferasyonunu ise inhibe eder (116). İnsülin sekrete eden hücrelerde vitamin D reseptör ekspresyonu mevcuttur, D vitamini suplemantasyonunun Tip 1 diyabet riskini azalttığı ortaya konmuştur (12, 117). Ayrıca D vitamininin renin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir (118). D vitamininin tüberküloza karşı koruyucu olduğu, makrofaj içindeki M. tuberculosis’in çoğalmasını inhibe ettiği, osteoartrit, hiperparatiroidizm, koroner arter hastalığı, psöriasis, meme kanseri, prostat kanseri ve diğer infeksiyonlardan koruyabileceği yönünde bulgular mevcuttur (119-121).

2.10. D Vitamini ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, hedef dokularda insüline cevabın azalması olarak tanımlanabilir (122). Çoğunlukla Tip 2 diyabette görülen insülin direnci normal glukoz toleransı olan bireyler de görülebilir. İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösteren faktörlerin birlikteliğinden oluşan metabolik sendrom gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. Obezite, sedanter yaşam, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı, perinatal malnutrisyon insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (123).

D vitamini düşüklüğünün glukoz intoleransı için risk faktörü olduğu uzun süredir öne sürülmektedir. Tip 2 diyabetlilerde 25(OH)D₃ düzeyi diyabetik olmayanlara göre daha düşüktür. Tip 2 diyabetli kadınlarda D vitamini eksikliği daha siktir. Diyabet riski taşıyanlarda D vitamini eksikliği bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir. Vitamin D insülin duyarlılığını veya pankreas beta hücre fonksiyonunu etkileyerek Tip 2 DM patogenezinde rol oynayabilir. D vitamini eksikliği, metabolik sendrom ve Tip 2 DM için risk faktörüdür (12). D vitamini insülin salınımı için çok önemlidir. D vitamini eksikliğinde pankreastan insülin salınımı azalmaktadır (124). Diyetle D vitamini desteği bozulmuş insülin salınımını düzeltmiştir. D vitamini beta hücrelerinde insülin salınım kapasitesini arttırması yanında proinsülin'in insülin'e dönüşümünü de arttırır. D vitamini düzeyinin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye çıkması ile insülin duyarlılığında %60'a kadar artış olmaktadır. İnsülin direncinde bu azalma pankreas beta hücreleri üzerindeki yükü azaltarak bozulmuş glukoz toleransını düzeltebilir (12).

2.11. Vitamin D ve Diyabet:

D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (125, 126). Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir (127).

Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)₂D₃ vitamini desteği alınırsa Tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (109, 110). 1,25(OH)₂D₃ vitamininin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)₂D₃ vitamini ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının %80'den %50'ye, diyabet sıklığının ise %56'dan %8'e indiği bildirilmiştir (128, 129).

Hypponen ve arkadaşları, bir yaşından itibaren 2000 İÜ/gün D vitamini desteği almış olanlarda Tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit

etmişlerdir (117). Fuller ve arkadaşları, D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (130).

Hayvan modellerinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini eksikliğinin pankreatik insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir (131).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır (12). Pittas A. ve arkadaşları, 20 yıl takip edilen 83,779 yetişkin kadından 4843'ünde diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlar. Daha yüksek değerlerde D vitamini ve Ca alan yetişkinler, daha düşük değerlerde D vitamin ve Ca alanlara göre, Tip 2 diyabet gelişme riskinin %13 oranında daha az olduğu bildirilmektedirler. Burada D vitamininin hangi mekanizma ile diyabet riskini artırdığı açık değildir. Ancak burada pankreas beta hücrelerinin bozukluğu ile D vitamini arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (132).

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (133). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransında suçlanmıştır (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Düzce Üniversitesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine Haziran 2010- Temmuz 2010- Ekim 2010 tarihlerinde başvuran 6 aydan uzun süreli Tip 2 DM öyküsü olan ve çeşitli medikal tedaviler alan 170 hasta alındı.

Çalışmaya diyabet süresi 6 aydan kısa olanlar, diyabet tanısı olup medikal tedavi almayanlar, hiperkalsemi veya hipokalsemisi olanlar, hiperparatiroidi veya hipoparatiroidi tanıları mevcut olanlar, son 1 yıl içinde D vitamini tedavisi alanlar ve VKI>45 kg/m² olan hastalar alınmadı.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Hastalar örtünme şekilleri açısından sorgulandı. Başörtüsü kullanan ve uzun kollu giyinen hastalar örtülü kabul edildi. Günlük 30-45 dakika ve üzerinde direkt güneş teması olanlar güneşe maruziyetleri var olarak kabul edildi. Kan basıncı, boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri oturur pozisyonda ve sağ koldan yapıldı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri [Glukoz, kreatinin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, kalsiyum, fosfor, albumin, alkalen fosfataz (ALP), PTH, tam kan sayımı], HbA1c ve 25(OH)D₃ düzeyi 12 saat açlık sonrası kan alınarak incelendi.

Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak Cell-Dyn 3700 cihazı ile bakıldı. Serum glukoz düzeyleri; Hekzokinaz enzim referans yöntemi, Kreatinin; Jaffe yöntemi, HbA1c immunoturbidimetrik inhibisyon yöntemi, Kalsiyum düzeyleri; Schwarzenbach ile o-cresolphthalein kompleks yöntemi ile fotometrik olarak, Fosfor düzeyleri; amonyum fosfomolibdat reaksiyonuyla kolorimetrik olarak, Albümin düzeyleri; bromkresolyeşille (BCG) kompleks oluşturma reaksiyonuyla kolorimetrik olarak, Alkalen fosfataz düzeyleri; p-nitrofenil fosfat varlığında kolorimetrik olarak, total kolesterol (Total-K), trigliserid (TG) ve HDL; enzimatik kolorimetrik yöntemle, Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazında ölçüldü. LDL friedewald formülü ile hesaplandı. PTH düzeyleri

IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics inc. Flanders NJ. 07836 USA) cihazında Chemiluminescent immünokimyasal yöntem ile 25(OH)D₃ seviyeleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ölçüm tekniği kullanılarak Bio-Rad 680 ELISA okuyucu cihazında ölçüldü.

Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre aşırı kilo için > 25-29.9 kg/m², obezite için >30 kg/m² olarak kabul edildi.

Bel çevresi cm cinsinden 12. kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasından paralel olarak ölçüldü. Sınır olarak erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm. olarak kabul edildi.

Antihipertansif ilaç kullanan veya kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olan hastalar hipertansif olarak tanımlandı (135).

Mikroalbuminüriyi saptamak için spot idrarda albumin/kreatinin oranı (mg/g) ve spot idrar stripleri ile çalışıldı. Mikro albümin/ kreatinin oranı için 0–30 arası normal yani negatif olarak kabul edildi. 30–300 arası mikroalbuminüri, 300'ün üzeri olan değerler makroalbuminüri olarak değerlendirildi (136).

3.1 İstatiksel İncelemeler

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 paket programı ile yapılmıştır. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama \pm standart sapma, değilse ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında student t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Tukey testi ile tek yönlü varyans analizi kullanıldı; normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. GENEL BULGULAR

Çalışmaya Düzce Üniversitesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine Haziran 2010- Temmuz 2010- Ekim 2010 tarihlerinde başvuran 6 aydan uzun süreli Tip 2 DM öyküsü olan ve medikal tedavi alan 170 olgu alındı. Olguların 107'si (%62.9) kadın, 63'ü (%37.1) erkekti. Olgular ölçülen vitamin D düzeylerine göre üç gruba ayrılmıştır. Vitamin D değeri ≤ 20 ng/ml olanlar 41 olgu ile vitamin D eksikliği olarak; Grup 1, 20-30 ng/ml arasında olanlar 50 olgu ile vitamin D yetersizliği olarak; Grup 2 ve vitamin D değeri ≥ 30 ng/ml olanlar 79 olgu ile vitamin D düzeyleri normal; Grup 3 olmak üzere ayrılmıştır.

Tüm olguların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları tablo 9'da toplu olarak gösterilmiştir.

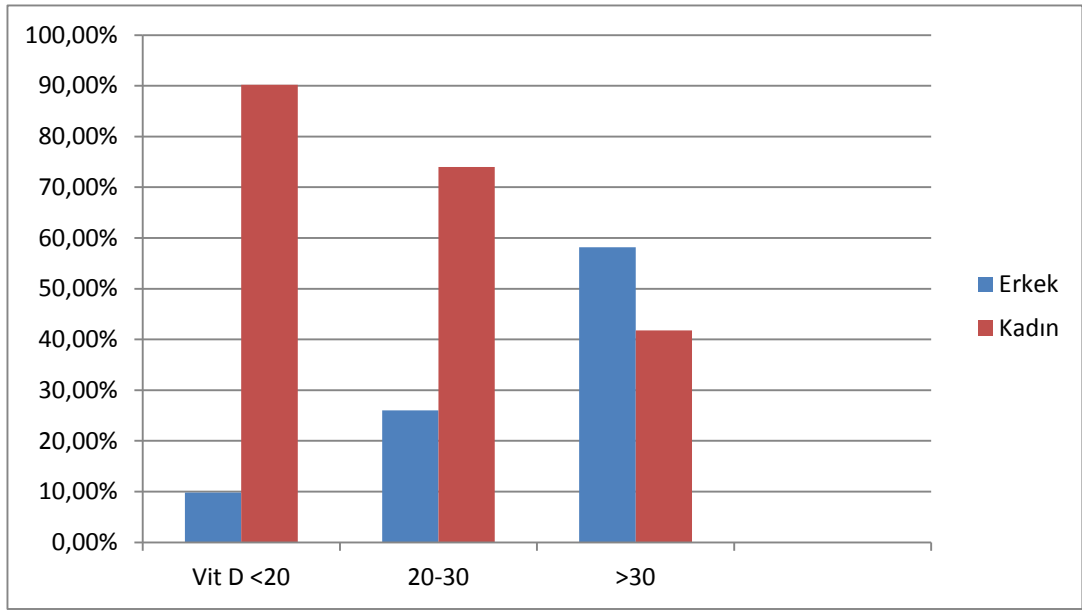
Tablo 9: Tüm olguların demografik özelliklerinin ve biyokimyasal parametrelerin ortalamaları

	Birim	Normal aralık	Minimum	Maximum	Ortalama ± SD
Yaş	yıl		26	82	55±0,81
Ağırlık	kg		51	113	80,37±3,32
VKİ	kg/m ²	<25	18	44	30,29±5,19
Bel Çevresi	cm		70	125	96,07±9,72
Sistolik TA	mm Hg	<140	80	220	131±21,42
Diyastolik TA	mm Hg	<90	50	130	80±12,48
AKŞ	mg/dl	70-110	34	386	159±64,37
TKŞ	mg/dl	80-140	84	651	237±100,18
HbA1C	%	4,4-6	4,9	13	7,5±1,65
Total-K	mg/dl	120-200	91	332	188±39,33
LDL-K	mg/dl	100-129	36	189	109±32,05
HDL-K	mg/dl	45-65	21	85	43±10,06
TG	mg/dl	40-150	47	768	182±107,71
PTH	pg/dl	10-69	14	311	64,7±44,25
CA	mg/dl	8,4-10,2	8,1	10,2	9,58±0,38
P	mg/dl	2,7-4,5	2,5	5,8	3,52±0,53
ALB/KREA	mg/g	0-29	0,14	1140	60,74±158,33

Olguların 107'si (%62.9) kadın, 63'ü (%37.1) erkekti. Grup 1'de 41 olgunun, 4'ü (%9,8) erkek ve 37'si (90,2) kadın, Grup 2'de 50 olgunun 13'ü (%26) erkek, 37'si (%74) kadın, Grup 3'de 79 olgunun 46'sı (%58,2) erkek, 33'ü (%41,8) kadındı. (Tablo 10)

Tablo 10: Grupların cinsiyet dağılımı

Vit D	E	K	TOPLAM
< 20	4 (%9,8)	37 (%90,2)	41 (%100)
20-30	13 (%26)	37 (%74)	50 (%100)
>30	46 (%58,2)	33 (%41,8)	79 (%100)
Toplam	63 (%37,1)	107 (%62,9)	170 (%100)

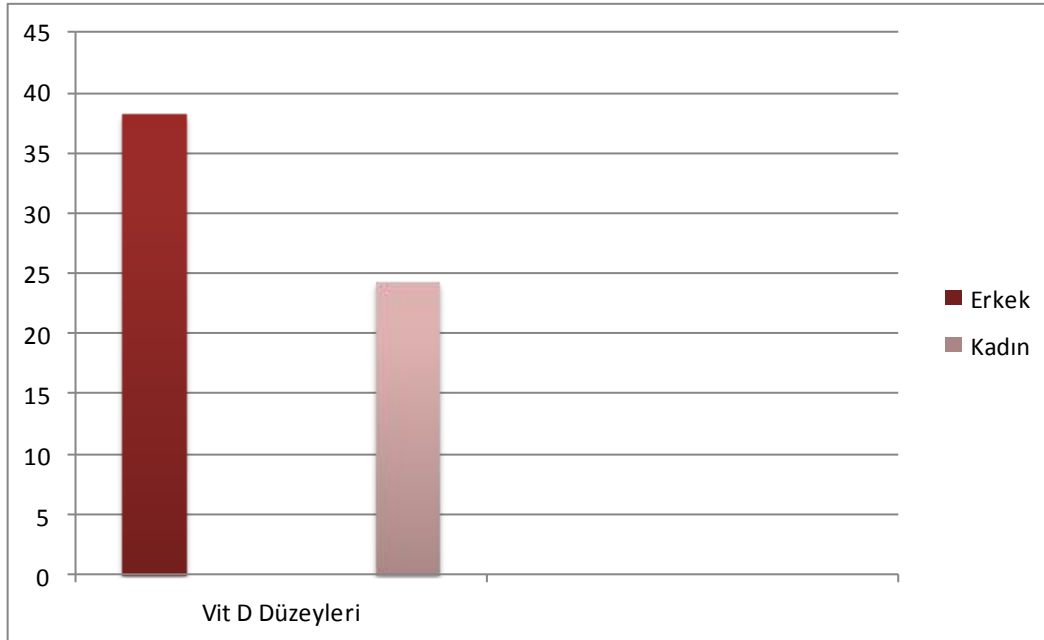


Şekil 2: Grupların cinsiyet dağılımı

Tüm olgular dikkate alındığında ortalama 25(OH)D₃ vitamini düzeyi erkeklerde 38,10 ng/ml (11-68,7 ng/ml) ; kadınlarda 24,20 ng/ml (5,8-70,7 ng/ml) olarak saptandı. Erkeklerde ortalama 25(OH)D₃ vitamini düzeyi kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti. (Tablo 11)

Tablo 11: Cinsiyete göre Vitamin D düzeyleri

	N	Vit D Düzeyleri	P değeri
E	63	38.10 (11-68,7)	<0.001
K	107	24.20 (5,8-70,7)	

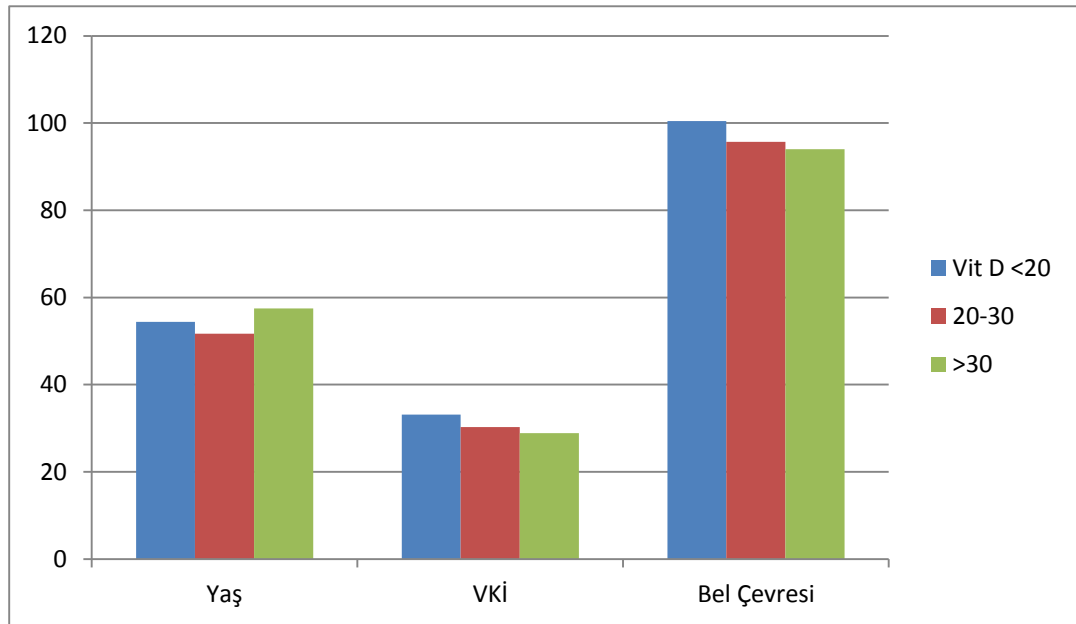


Şekil 3: Cinsiyete göre Vitamin D düzeyleri (p<0.001)

Ortalama yaş, Grup 1’de 54,43±9,46 yıl; Grup 2’de 51,72±11,20 yıl; Grup 3’de 57,50±10,72 yıl olarak saptandı. Ortalama VKİ, Grup 1’de 33,10±5,42 cm; Grup 2’de 30,24±4,46 cm; Grup 3’de 28,86±4,97 cm olarak saptandı. Ortalama bel çevresi, Grup 1’de 100,46±9,65 cm; Grup 2’de 95,72±8,57 cm; Grup 3’de 94,02±9,82 cm olarak saptandı. Bu gruplardan Grup 2, Grup 1 ve 3’e göre daha gençken, Grup 3 en yaşlı gruptu. VKİ’leri ve bel çevreleri Grup 3’de, Grup 1 ve 2’ye göre anlamlı düşüktü. (Tablo 12)

Tablo 12: Vit D gruplarına göre yaş, VKİ, Bel Çevresi dağılımı ve istatistiksel karşılaştırması.

Vit D	< 20	20-30	≥30	P Değeri
Yaş	54,43±9,46	51,72±11,20	57,50±10,72	0,01
VKİ	33,10±5,42	30,24±4,46	28,86±4,97	<0,001
Bel Çevresi	100,46±9,65	95,72±8,57	94,02±9,82	0,002



Şekil 4: Vit D gruplarına göre yaş, VKİ, Bel Çevresi dağılımı (p değerleri: 0,01, <0,001, 0,002)

Grup 1’de açlık kan şekeri (AKŞ) 161±62,87 gr/dl, tokluk kan şekeri (TKŞ) 240±107,68 gr/dl, HbA1c değeri 7,78±1,70 olarak saptandı. Grup 2’de AKŞ 159±62,64 gr/dl, TKŞ 237±99,67 gr/dl, HbA1c değeri 7,68±1,65 olarak saptandı. Grup 3’de AKŞ 158±66,93 gr/dl, TKŞ 235±97,84 gr/dl, HbA1c değeri 7,41±1,64 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 13)

Tablo 13: Vitamin D gruplarında açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırması

Vit D	< 20	20-30	≥30	P Değeri
AKŞ	161±62,87	159±62,64	158±66,93	0,97
TKŞ	240±107,68	237±99,67	235±97,84	0,96
HbA1c	7,78±1,70	7,68±1,65	7,41±1,64	0,44

Vitamin D < 30 ng/ml olan olguların AKŞ 160±62,39 gr/dl, TKŞ 238±102,72 gr/dl, HbA1c değeri 7,73±1,67 olarak saptandı. Vitamin D ≥ 30 ng/ml olan olguların AKŞ 158±66,93 gr/dl, TKŞ 235±97,84 gr/dl, HbA1c değeri 7,41±1,64 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 14)

Tablo 14: Vitamin D < 30, Vitamin D ≥ 30 gruplarında açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırması

Vit D	< 30	≥ 30	P değeri
AKŞ	160±62,39	158±66,93	0,853
TKŞ	238±102,72	235±97,84	0,833
HbA1c	7,73±1,67	7,41±1,64	0,212

Total Kolesterol, HDL, LDL, albumin ve fosfor düzeyleri gruplar arasında benzerken, kalsiyum düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı. (Tablo 15)

Tablo 15: Vit D gruplarında Ca, P, Total Kolesterol, LDL, HDL ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması

Vit D	< 20	20-30	≥30	P Değeri
Ca	9,53±0,39	9,49±0,36	9,6±0,38	0,02
P	3,53±0,50	3,54±0,50	3,51±0,57	0,94
Total-K	195±45,30	189±39,65	185±35,83	0,41
LDL	109±37,77	110±33,68	108±28,02	0,93
HDL	42±10,37	44±11,24	43±9,14	0,59
Albumin	4,29±0,30	4,29±0,33	4,37±0,37	0,30

Vitamin D grupları arasında PTH değerleri açısından homojen dağılım olmadığından gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Vitamin D gruplarında median ve minimum-maksimum PTH değerleri verildi. (Tablo 16)

Tablo 16: Vitamin D gruplarında PTH ortalamaları

Vit D	< 20	20-30	≥30
PTH	58 (16-311)	52 (14-195)	50 (14-178)

Vitamin D grupları arasında fiziksel aktivite, süt ve süt ürünleri tüketimi ve güneşe maruziyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Örtünme açısından örtünme mevcut olanlarda; Grup 1’de 37 (%39,8) olgu, Grup 2’de 31 (%33,3) olgu, Grup 3’de 25 (%26,9) olgu saptandı. Örtünme mevcut olmayanlarda; Grup 1’de 0 (%0) olgu, Grup 2’de 6 (%42,9) olgu, Grup 3’de 8 (%57,1) olgu saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi. (Tablo 17)

Tablo 17: Vit D grupları arasında diyet, egzersiz, örtünme ve güneşe maruziyet açısından karşılaştırılmaları

Vit D	< 20	20-30	≥30	N	P değeri
Fiziksel Aktivite					
Var	5 (%21,7)	6 (%26,1)	12 (%52,2)	23 (%100)	0,84
Yok	36 (%24,5)	44 (%29,9)	67 (%45,6)	147 (%100)	
Diyet (süt ve süt ürünleri tüketimi)					
Var	33 (%24,1)	42 (%30,7)	62 (%45,3)	137 (%100)	0,74
Yok	8 (%24,2)	8 (%24,2)	17 (%51,5)	33 (%100)	
Güneşe Maruziyet					
Var	22 (%21)	30 (%28,6)	53 (%50,5)	105 (%100)	0,34
Yok	19 (%29,2)	20 (%30,8)	26 (%40,0)	65 (%100)	
Örtünme					
Var	37 (%39,8)	31 (%33,3)	25 (%26,9)	93 (%86,9)	0,001
Yok	0 (%0)	6 (%42,9)	8 (%57,1)	14 (%13,1)	

Diyabet tedavisinde; ortalama vitamin D düzeyi, OAD kullanan grupta 31,85±1,49 ng/ml, OAD+İnsülin kullanan grupta 30,88±1,53 ng/ml, İnsülin kullanan grupta 32,30±1,24 ng/ml olarak saptandı. Diyabet tedavi şekillerine göre ortalama vitamin D düzeyleri arasında ve vitamin D grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 18)

Tablo 18: Diyabet tedavi çeşidine göre Vitamin D düzeyleri ve Vitamin D gruplarında diyabet tedavi şekilleri

Vit D	< 20	20-30	≥30	N	P Değeri
OAD	27(%23,7)	36(%31,6)	51(%44,7)	114(%100)	0,572
OAD+İnsülin	11(%31,4)	8(%22,9)	16(%45,7)	35(%100)	0,558
İnsülin	3(%14,3)	6(%28,6)	12(%57,1)	21(%100)	0,437

Olguların vitamin D ortalamaları; HbA1c \leq 7 olan grupta 35,3 ng/ml (9,4-70,7), HbA1c $>$ 7 olan grupta 25,7 ng/ml (5,8-62,7) olarak saptandı. HbA1c düzeylerine göre vitamin D grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HbA1c düzeylerine göre ortalama vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte HbA1c \leq 7 olan grupta vitamin D düzeyi, HbA1c $>$ 7 olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Vitamin D gruplarında; Grup 1’de olguların %37’sinde HbA1c \leq 7 ve %63’ünde HbA1c $>$ 7, Grup 2’de olguların %44’ünde HbA1c \leq 7 ve %56’sında HbA1c $>$ 7, Grup 3’de olguların %55’inde HbA1c \leq 7 ve %45’inde HbA1c $>$ 7 saptandı. (Tablo 19)

Tablo 19: HbA1c \leq 7, HbA1c $>$ 7 göre vitamin D düzeyleri

Vit D	<20	20-30	\geq 30	N	P değeri
HbA1c \leq 7	15(%18,5)	22(%27,2)	44(%54,3)	81(%100)	0,115
HbA1c $>$ 7	26(%29,2)	28(%31,5)	35(%39,3)	89(%100)	

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM hastalarındaki vitamin D düzeylerini belirlemek ve vitamin D düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmamızda; 6 aydan uzun süreli Tip 2 DM öyküsü olan ve medikal tedavi alan 170 hastada vitamin D düzeyleri ile AKŞ, TKŞ ve HbA1c arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Erkeklerde vitamin D düzeyleri kadınlara göre anlamlı yüksek saptandı. Diyabetik hastalar vitamin D düzeylerine göre 3 gruba bölünerek incelendiğinde bu 3 grup arasında yaş, VKİ ve bel çevresi açısından anlamlı fark saptandı. Vitamin D grupları arasında PTH, P, albumin, kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark yokken kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. HbA1c düzeylerine göre ortalama vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte HbA1c \leq 7 olan grupta vitamin D düzeyi, HbA1c $>$ 7 olan gruba göre daha yüksek saptandı. Gruplar arasında fiziksel aktivite, güneşe maruziyet ve diyet açısından anlamlı fark yokken örtünme açısından değerlendirildiğinde örtülü grupta vitamin D düzeyleri örtülü olmayan gruba göre daha düşük saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Tip 2 DM etyopatogenezinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu, dolayısıyla başlangıçta insülin salınım bozukluğu ve ileri ki safhalarda insülin eksikliği ile karakterize, tüm dünyada obezite sıklığının da artışına paralel prevalansı hızla yükselen klinik bir antitedir. Tip 2 diyabet gelişiminde en önemli altta yatan nedenin insülin direnci olduğu bilinse de tüm insülin dirençli vakaların zaman içinde diyabet geliştirmedeği ancak pankreas zemininde beta hücre rezerv bozukluğu olan bireylerde diyabete progresyon görüldüğü çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (137). Bununla birlikte son yıllarda artan sıklıkla tip 2 diyabetin gelişiminde insülin kadar diğer hormonların da rol oynadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (138, 139).

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların

hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (4, 8, 113).

Vitamin D diyabet gelişiminde rol oynayan pankreatik β -hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile ilişkilidir (12, 140). Bununla birlikte; vitamin D'nin β -hücre fonksiyonu ve insülin direnci üzerine olan etkileri belirsizdir. Birinci mekanizma; vitamin D eksikliğinin indüklediği PTH yüksekliğinin β -hücrelerinde insülin sentez ve sekresyonunu inhibe etmesi ve hedef hücrelerde insülin direncini tetiklemesidir (141-143). Diğer bir mekanizma ise; vitamin D'nin insülin reseptör ekspresyonunu stimüle etmesi ile glukoz transportuna insülin yanıtının artmasıdır (144, 145)

Hyponen ve arkadaşları, bir yaşından itibaren 2000 IU/gün D vitamini desteği almış olanlarda Tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (117). Fuller ve arkadaşları, D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde Tip 1 diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (130).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır (12). Pittas A. ve arkadaşları, 20 yıl takip edilen 83,779 yetişkin kadından 4843'de diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlar. Daha yüksek değerlerde D vitamin ve Ca alan yetişkinler, daha düşük değerlerde D vitamin ve Ca alanlara göre, Tip 2 diyabet gelişme riskinin %33 oranında daha az olduğu bildirilmektedirler. Burada D vitamini hangi mekanizma ile diyabet riskini azalttığı açık değildir. Ancak burada pankreas beta hücrelerin bozukluğu ile D vitamin arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (132).

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (132). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransında suçlanmıştır (134).

Hidayat ve arkadaşlarının; Tip 2 DM ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi saptamak için >60 yaş üzerinde, diyabeti olan 40 ve olmayan 38 kişi üzerinde yaptığı (146), Suzuki ve arkadaşlarının; vitamin D eksikliği prevalansı ile Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla diyabet tanısı olan 581 ve diyabet tanısı

olmayan 51 Japon hastanın katılımıyla yaptığı gözlemsel çalışmasında (147), Liu ve arkadaşlarının; vitamin D düzeyleri ile Tip 2 DM insidansı arasındaki ilişkiyi saptamak için 1972 Framingham Offspring çalışmasının katılımcıları alınarak yaptığı çalışmasında (148) erkeklerde vitamin D düzeyi kadınlara göre yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda; erkeklerde vitamin D düzeyi kadınlara göre anlamlı yüksek saptandı. Bunun nedeni toplumumuzda kadınlarda kapalı giyinme ve güneş ışığına maruziyetin azlığına bağlandı.

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda yaş ile serum vitamin D düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı (147). Çalışmamızda ise vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml olan grupta, <20 ng/ml ve >30 ng/ml olan gruba göre daha gençken, vitamin D>30 ng/ml olan en yaşlı grup olarak saptandı. Literatürlerde yaşlı gruplarda D vitamini düzeyi düşük saptanırken bizim çalışmamızda en yaşlı grupta en yüksek vitamin D düzeyi saptanmıştır. Bunun nedeninin birçok çalışmada ortalama yaş >65 iken bizim çalışmamızda yaş ortalaması 55 ± 0.81 olarak ve vitamin D gruplarında yaş ortalaması $51,72\pm 11,20$ - $57,50\pm 10,72$ arasında olmasına bağlandı.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda vitamin D düzeyi ile vücut kitle indeksi ve bel çevresi arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki saptandı. Vücut kitle indeksi ile vitamin D düzeyi arasındaki negatif ilişki daha önce bir çok çalışmada da ortaya konmuştur (149-152). Ortaya çıkan bu durum için bir çok açıklama öne sürülmektedir. Bunlar obez kişilerin daha az hareketli oldukları ve daha az dışarı çıktıkları için daha az UV ışığına maruz kalmaları, daha az vitamin D içeren besin tüketmeleri, vitamin D'nin yağ dokusuna dağılımının olması ve böbrekte 1 – α hidroksilaz enziminin etkinliğinin azalması şeklinde sıralanabilir. UV ışığına maruziyetin obezitede 25(OH) D₃ oluşumuna etkisini araştıran bir çalışmada UV maruziyet sonrasında deride aynı miktarda 7 dehidrokolestrol oluşmuş olmasına rağmen plazmada 25(OH) D₃ miktarında obez grupta daha az artış meydana gelmiştir. Bu da obez bireylerde D vitamininin deriden dolaşıma geçişte bir defekt oluştuğunu düşündürmektedir (153).

Çalışmalarda; PTH konsantrasyonunun artmasının bozulmuş glukoz toleransı ve insülin duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (12, 154).

Çalışmamızda; vitamin D grupları arasında PTH, P, lipid profili açısından anlamlı fark saptanmazken serum kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Kirii ve arkadaşlarının yaptığı çalışma; diyetle günlük kalsiyum alımının kadınlarda diyabet gelişme riski ile ters ilişkili olduğunu fakat erkeklerde ilişkinin olmadığını saptadı (155). Bazı çalışmalarda; fiziksel aktivite ve güneşe maruziyet ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (156, 157). Çalışmamızda; vitamin D grupları arasında fiziksel aktivite, süt ve süt ürünleri tüketimi ve güneşe maruziyet açısından anlamlı fark saptanmadı.

Türk kadınında kapalı giyimle ilgili olarak yapılan çalışmalarda özellikle kolları örtecek biçimde giyinen kadınlarda 25(OH) D₃ düşüklüğü belirgin olduğu saptanmıştır (158). Çalışmamızda da örtünme açısından vitamin D grupları arasında anlamlı fark saptandı. Vitamin D düzeyi <20 ng/ml olan grupta örtülü olgu sayısı %39,8, örtülü olmayanlar %0 olarak saptandı.

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; diyabet tedavi şekilleri (diyet-oral hipoglisemik ajanlar-insülin tedavisi) ile D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptandı. İnsülin tedavisi alan hastalarda, oral hipoglisemik ajan ya da diyet ile tedavi olanlara göre vitamin D düzeyleri düşük saptandı. Bu durum D vitamini eksikliği ile glukoz intoleransı arasında ilişki olduğunu gösterdi (147). Çalışmamızda diyabet tedavi şekilleri ile D vitamini düzeyleri ve vitamin D grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Pek çok çalışmada insülin duyarlılığı ile vitamin D düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterilmiş ve D vitamini yetersizliğinin β hücre işlevlerini olumsuz etkileyerek insülin direncine neden olduğu sonucuna varılmıştır (12, 149, 159). Ayesha ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğinde insülin yapımının baskılandığı gösterilmiştir (160). Clark ve arkadaşları; D vitamini eksikliği olan farelerde insülin salınımının azaldığını ve D vitamini yerine koyma tedavisi sonrası açlık insülin salınımında artış olduğunu göstermişlerdir (161). D vitamini insülin salınımı üzerinde doğrudan veya dolaylı etki göstermektedir. Doğrudan etkisini pankreas adacık hücrelerindeki reseptörleri aracılığıyla yapmakta olup, bu etkiyi nasıl yaptığı tam olarak belli değildir. Dolaylı etkisini ise, serum kalsiyumunu düzenleyerek yapmaktadır. Zira kalsiyum da insülin salınımı üzerinde

önemli rol oynamaktadır (162). Gedik ve Akalın'ın yaptığı çalışmada pankreas β hücrelerinden insülin salınımı üzerine asıl etkinin kalsitriol ile olduğu ve D vitamininin bu aktif şeklinin insülin salınımını artırdığı saptanmıştır (124). Aynı çalışmada D vitamini eksikliği olanlara vitamin D verilmesinden sonra glukozun tetiklediği zirve insülin düzeylerinde ve insülinin çevre dokularda kullanımında sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla bir artış gözlenmiştir.

Liu ve arkadaşlarının yaptığı; 1972 Framingham Offspring çalışmasının katılımcıları alınarak yapılan çalışmada yüksek vitamin D seviyelerinin Tip 2 DM gelişimi riskini azalttığı tespit edildi (148).

Bayness ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25(OH) D₃ düzeylerinin 75 gr'lık glukoz yükleme testinin 1. saatlik periodunda kan glukoz düzeyleri ile anlamlı negatif ilişkili olduğu saptandı (163).

Suzuki ve arkadaşları; diyabet tanısı olan 581 ve diyabet tanısı olmayan 51 Japon hastanın katılımıyla yapılan gözlemsel çalışmasında vitamin D düzeyleri düşük olan olguların HbA1c, yaş düzeyleri yüksek saptanarak aralarında anlamlı negatif ilişki saptandı (147).

Avusturalya'da yapılan bir çalışmada diyabet tanısı olmayan ve 25(OH) D₃ düzeyi < 15 ng/dl olan ortalama yaşı 55 olan kişilere 2 haftada 2 doz 100.000 IU D vitamini replasmanı yapıldı. Sonuçta D vitamini suplementasyonunun insülin duyarlılığı veya glukoz toleransına önemli bir etkisinin olmadığı saptandı (164).

Hidayat ve arkadaşlarının; >60 yaş üzerinde, diyabeti olan 40 ve olmayan 38 kişi üzerinde yaptığı çalışmada cinsiyet, VKİ ve güneş koruyucu kullanımı ile vitamin D düzeyleri arasında ilişki saptandı. Fakat vitamin D eksikliği ile Tip 2 DM arasında anlamlı ilişki saptanmadı (146).

Bir başka çalışmada; ortalama yaşı 66 olan 5140 kadın hastada yapılan multi-etnik cohort çalışmada VKİ ve diğer risk faktörleri ekarte edildikten sonra 7 yıllık takipte serum vitamin D konsantrasyonu ile diyabet gelişme insidansı arasında ilişki bulunmadı (165).

Çalışmamızda; Tip 2 DM'li hastalarda vitamin D grupları ile AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. HbA1c düzeylerine göre ortalama vitamin D düzeylerine bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark

bulunmamakla birlikte HbA1c \leq 7 olan grupta vitamin D düzeyi, HbA1c $>$ 7 olan gruba göre daha yüksek saptandı. İstatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasa da kan şekeri regülasyonu daha iyi olan grupta vitamin D düzeyleri yüksek saptandı. Bu durum vitamin D düzeylerinin yükseltilmesinin kan şekeri regülasyonu üzerine olumlu etkisinin olabileceğini ya da kan şekeri regülasyonu iyi olanlarda vitamin D düzeylerinin daha yüksek saptanabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıda bahsedildiği gibi yapılan bazı çalışmalarda diyabet olgularının kan şekeri düzeyleri ile vitamin D düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiş olup vitamin D düzeyleri düşük saptanan olgularda D vitamini replasmanı sonrasında kan şekeri ve HbA1c değerlerinde iyileşme tespit edilmiştir. Yine bazı çalışmalar vitamin D replasmanının açlık kan glukozu, glukoz toleransı üzerine etkisinin olmadığı yönündedir. Tüm bu çelişkili sonuçlar, Türk popülasyonunda ve farklı popülasyonlarda yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalar ile aydınlatılabilecektir. Bu nedenle diyabetten korunma, geciktirme ve diyabetin metabolik kontrolünü sağlamada D vitamini replasmanının rolünü anlamak için kontrollü prospektif geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Tip 2 DM hastalarındaki vitamin D düzeylerini belirlemek ve vitamin D düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmamızda; Tip 2 DM'li hastalarda vitamin D düzeyleri ile AKŞ, TKŞ ve HbA1c arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda ortalama vitamin D düzeyi erkeklerde 38,10 ng/dl; kadınlarda 24,20 ng/dl olarak saptandı. Erkeklerde ortalama vitamin D düzeyi kadınlara göre daha yüksekti. Vitamin D grupları arasında yaş, VKİ ve bel çevresi açısından anlamlı fark saptandı. Vitamin D grupları arasında PTH, P, albumin, kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark yokken kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. HbA1c düzeylerine göre ortalama vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasıyla birlikte HbA1c \leq 7 olan grupta vitamin D düzeyi, HbA1c $>$ 7 olan gruba göre daha yüksek saptandı. Gruplar arasında fiziksel aktivite, güneşe maruziyet ve diyet açısından anlamlı fark yokken örtünme açısından değerlendirildiğinde örtülü grupta vitamin D düzeyleri örtülü olmayan gruba göre daha düşük saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda Tip 2 DM ile vitamin D düzeyleri arasında ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Vitamin D düzeyleri ile Tip 2 DM arasındaki ilişkinin, diyabetten korunma, geciktirme ve diyabetin metabolik kontrolünü sağlamada D vitamini replasmanının rolünü anlamak için kontrollü prospektif geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Lebovitz HE: Sulfonylurea Drugs. Therapy for Diyabetes Mellitus and related disorders.Ed Harold E. Lebovitz, ADA, Virginia, 1991; 112-119,
2. Zimmet P, Taft P, Guinea A, Guthrie W, Thoma K. The high prevalence of Diabetes mellitus on a central Pasific Island. Diabetologia; 1997;13: 111-115.
3. Zimmet P.Z. Diabetes epidemiology as a tool to trigger Diabetes research and care. Diabetologia 1999; 13: 11-115
4. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80 (6suppl): 1678- 1688.
5. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. CMAJ 2005; 172:769- 770.
6. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135: 2739- 2748
7. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. Am J Clin Nutr 2003; 78: 912- 919.
8. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. South Med J 2005; 98: 1024-1027.
9. Biberoglu, İliçin, Ünal, Süleyman, Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi, 2003; s.2296-2297.
10. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science 1980; 209: 823–825
11. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology 1994; 134:1602–1610
12. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insülin resistance and β cell dysfunction. Am J Clin Nutr 2004;79:820-825
13. American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of Diyabetes mellitus. Diyabetes Care 2007 Jan;30 (Suppl 1):42-47

14. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003. p. 1-12
15. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;275-277,321-323,359
16. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 Diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2003; 19:3-7
17. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Diabetes Care, 2004; 27:1047-1053
18. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431
19. Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkins Diabetes Mellitus. Mc Graw Hill 2003; pp: 277-300
20. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Epidemiology Study. Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Care 2002; 25: 1551–1556
21. Satman İ ve Diyabet çalışma grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) Antalya-32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi sözlü sunumu
22. Burant CF: Medical Management of Type Two Diabetes 5 th. Ed. American Diabetes Association 2004
23. American Diabetes Associations: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27: 5-10
24. Williams G, Pickup JC. Handbook of Diabetes, 3.th edition Türkçe çevirisi. Blackwell Publishing Company. 2004
25. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care, 2010; 33: 562-569
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 15-35
27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009; 15-19, 20-22, 119-124

28. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care. 2003; 26: 5-20
29. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006; 27: 43-48
30. Onkano P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 1999; 42: 1395-1403.
31. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2008; 31: S55-S60
32. Davis RE, McCann VJ, Stanton KG. Type 1 diabetes and latent pernicious anaemia. Med / Aust 1992; 156: 160-162.
33. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. J Pediatr Endocrinol Metab 1996; 9: 89-94.
34. Braunwald E, , Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. Section 1; Part 14; Ch 323. New York: McGraw-Hill;2004. p.2156-2158
35. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a noninsulin dependent onset of disease. Diabetes 1993; 42: 259-262
36. Aslan M. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-2295
37. Mücahit Özyazar. Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitus'un Patogenezi. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005; 1092-1095.
38. Metin Arslan. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 2279-2291
39. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11
40. Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2.Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43, 382-389

41. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376-1379
42. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27.
43. Haris MI: İmpaired glucose tolerance in the U.S.population. *Diabetes Care* 1989; 12: 464-474
44. Metzger BE, Coustan DR, Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2): B1-167
45. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30: 42-47
46. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, USA. 14–16 March 1997. *Diabetes Care* 1998; 21: 1–167
47. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–2486.
48. O’Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criterias for high risk gestational diabetic patients. *Am Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-900
49. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug; 24(4):673-685
50. Yılmaz C, Saygılı F, Özgen Ag, Bayraktar F. *Diabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diabet, Servier Arastırma Grubu* 2001, 2. baskı
51. *Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı: 2009-2010*; 129-137
52. Yenigün M, Altuntas Y. *Her Yönüyle Diabates Mellitus* 2001; 311-314
53. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:573-579
54. Hamsten A, Steiner G. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective (Editorial). *J Intern Med Suppl* 736:1–3, 1994.

55. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(a); 332-340.
56. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433–1437
57. Ross R. Atherosclerotic coronary heart disease. *The Heart*. Sevent Ed. 1990; 877–892
58. Kreines K, Johnson E, Albrink M, Knatterud GL, Levin ME, Lewitan A, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:235-243
59. Abbot RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* 1990; 88,376–381
60. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumethal HT. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25, 663–673
61. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel & Günes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719
62. Orhan Y. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286
63. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Matthews ND, Manley ES, Cull AC, et al. On behalf of the UK Prospective Diabetes Group Study. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). *BMJ* 2000; 321: 405-412
64. Rohrschneider K, Greim S. Erblindungsursachen in Baden von 1980 bis 1999. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; 221: 286-296
65. Yararcan M. Diabetik retinopatide sistemik ve genetik risk faktörleri. *Retine - Vitreus* 1998; 6(3) : 240 – 248
66. Bağrıaçık N. Tanı, komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi konsensus el kitabı, Novo Nordisk diyabet servisi yayınları, İstanbul 1997
67. Alello LM, Cavallerano JD. : Ocular complications of diabetes mellitus in : Joskin' s diabetes mellitus. Eds: CR Kahn GC Weir, Iea Rebigen 1372 ed philedelphia, Badlimore, 1994; 771 – 773.

68. Bayraktar MZ. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. Diyabetik Retinopati, 2000;bölüm 1, s.1–9. İstanbul.
69. Frank RN, Diabetic Retinopathy. N Engl J Med.2004: 350
70. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23(2):54-64
71. Herman WH: Eye disease and nefropaty in NIDDM. Diabetes care 1990; 13: 24-29
72. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment .Diabetes care, 2005; 28: 176–188
73. Sözen T. Diyabetin kronik dejeneratif komplikasyonları. In İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.İç Hastalıkları. Cilt 2.2.B.Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. s.2321-2332
74. Erdoğan G. Diabetes Mellitus' un tedavisi 1.baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1997; 62,63
75. Osterby R, Gundersen HJG. Glomeruler size and structure in diabetes mellitus. 1 early abnormalities. Diabetologia 1990; 33: 407-410
76. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert H. Prevalance of hypertension in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 1990; 33: 407-410
77. Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up studey, Diabetes Care 1994 17; 120–125
78. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insülin- dependent diabetes mellitus, 1982; Lancet 1, 1430–1432
79. Yenigün M. Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus.2. Baskı. 2001 İstanbul.
80. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of İnternal Medicine 15 th Edition. 2001; S: 2109–2143
81. Bakris GL, Sowers JR: Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. Curr Diab Rep; 2002;2 (3): 258–262.

82. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients is associated with more advanced diabetic lesions. *Diabetes*, 2003; 52:1036–1040
83. Mac Isaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27:195– 200
84. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2003; 289: 3273–3277.
85. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori MH, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment .*Diabetes care*, 2005; 28: 176–188
86. Mogensen CE. : Renal Changes and nephropathy in diabetes, Hoechst Marion Rousel, Bridgewater NJ, 1996; S: 3-12,
87. Nauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural - functional relationship in diabetic nephropathy 1984; 74(4): 1143-1155.
88. Büyük Devrim, Yılmaz MT, Satman İ, Dinçoğlu N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Diabetolojiye giriş, laboratuvar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu, 1996
89. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab*. 2000; 26(Suppl 4): 54-63
90. Gulan M, Gottesman S, Zinman B. Biosyntetich human insulin improves postprandiya glucose excursions in type 1 diabetes *Am. Intern. Med.*1987; 107(4): 506–509
91. Altıparmak M.R, Apaydın S. Diabetik Nefropati. In Yenigün M. (edt) Her Yönüyle Diabetes Mellitus.2.B.İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. s.383-399
92. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 7, 1999; 245-252
93. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non insülin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995: 2333; 89-94.
94. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Neil Ruderman (ed). *Handbook of Exercise in Diabetes*. American Diabetes Association 2002: 463-496

95. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reavan GM. İnsülin resistance , glucose intolerance and hyperinsülinemia in patients with hypertension Am. J. Hypertens. 2. 1989 419 – 423
96. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994; 60: 619-630
97. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15.Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
98. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-2072
99. History of Vitamin D University of California, Riverside, Vitamin D Workshop
100. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. J Cell Biochem 2003; 88: 296 –307.
101. Holick MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. Lancet 2001; 357: 4-6
102. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004; 29: 664-673.
103. Dimitri P, Bishop N. Rickets: new insights into a re-emerging problem. Curr Opin Orthop 2007; 18: 486-493
104. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-281
105. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005; 34: 367-372
106. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? Bull World Health Organ 2006; 84: 485-491
107. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 26- 32
108. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Altern Med Rev 2005; 10: 94-111
109. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. Am J Clin Nutr 2004; 80(6 Suppl): S1673-1677

110. Calvo MS, Whitting SJ. Overview of the proceeding from Experimental Biology 2004 Symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential diseasespecific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005; 135: 301- 303
111. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 1: 751–754
112. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 suppl): S1752-1758.
113. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-1696
114. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-78
115. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856
116. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-687
117. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503
118. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-331
119. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000; 355: 618-621
120. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O’Riordan J et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986; 57: 159-163
121. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitaminD receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 203-217

122. İnsülin resistance: definition and clinical spectrum, UptoDate, www.uptodate.com
123. Ankara Tıp Klinik Endokrinoloji kitabı, Metabolik Sendrom 2003; S550-563
124. Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986;29:142-145
125. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89 90: 449-452
126. Mathieu C. Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-179
127. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M et al. Calbindin-D(28k) control (Ca+132)(i) and insülin release. Evidence obtained from calbindin- D(28k) knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem* 1999; 274: 34343-34349
128. Gregory S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cell and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 52: 1367-1374
129. Mathiue C, Waer M, Laurey J, Rutgeers O, Bouillion R. Prevention of autoimmun diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994; 37: 552-558
130. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1(insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 51- 54
131. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823- 825
132. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-656
133. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JM, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K et al. Vitamin D receptor(VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR Genotype in Bangladeshia Asians. *Diabetes* 2002; 51: 2294- 2300

134. Oh J-Y, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type II diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism* 2002; 51: 356-359
135. Chobanian AV, Bakris GL, Black GL, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Joint National Committee. The seventh report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC 7). *J Am Med Assoc* 2003; 289: 2560–2572
136. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal H. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25, 663–673.
137. Prato DS, Marchetti P. Beta-and Alpha-cell dysfunction in Type 2 Diabetes. *Hormone Metabolism Research*.2004; 36: 775-781
138. Orskov H. Somatostatin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1 and diabetes: Friends or foes? *Metabolism*. 1996; 45(8):91-95
139. Spellman WC. Islet cell dysfunction in progression of diabetes mellitus. *Journal of American Osteopathic Association*. 2007;107 (5):S1-5
140. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813–2818
141. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 1994; 134: 1602–1610
142. Naveh-Many T, Silver J. *Vitamin D and the parathyroid*. 2nd ed. London, United Kingdom: Elsevier, 2004
143. Christakos S, Gabrielides C, Rhoten WB. Vitamin D-dependent calcium binding proteins: chemistry, distribution, functional considerations, and molecular biology. *Endocr Rev* 1989;10:3–26
144. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:223–230
145. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47:383–391

146. Hidayat R, Setiati S, Soewondo P. The association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Acta Medica Indonesiana* 2010; 42: 123-129
147. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J.* 2006; 53: 503-510
148. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1627-1633
149. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endo Metab* 2003; 88(1): 157–161.
150. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009;29(9):3713-3720
151. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endo Metab* 2004 89: 1196–1199.
152. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008: 47:87–91
153. Moan J, Lagunova Z, Lindberg FA, Porojnicu AC. Seasonal variation of 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009:13(3-5):217-221
154. Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549–1555
155. Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M et al. Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort *Diabetologia* 2009; 52: 2542–2550
156. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:451–459

157. Van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ et al. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 755–761
158. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(3):173-177
159. 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;38:1239-1245
160. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:78-84
161. Clark SA, Stumpf WE, Sar M. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on insulin secretion. *Diabetes* 1981;30:382-389
162. Norman AW, Roth J, Orchi L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism hormone receptors and biological response (calcium binding proteins). *Endocrinol Rev* 1982;3:331-352
163. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinemia in elderly men. *Diabetol.* 1997; 40(7): 344-347
164. Fick DM, Waller JL, Maclean JR et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher costs and utilization. *J Manag Care Pharm* 2001; 7: 407–413
165. Robinson JG, Manson JE, Larson J, Liu S, Song Y, Howard BV et al. Lack of Association Between 25(OH)D Levels and Incident Type 2 Diabetes in Older Women *Diabetes Care* 2011; 34(3): 628-634