

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİMDALI

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA D VİTAMİN DÜZEYİNİN
ÜRİK ASİT DÜZEYİNE ETKİSİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fırat KORLAELÇİ

KARS

2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi ve Tıpta uzmanlık tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasındaki, değerli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam, tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Eray ATALAY'A teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, insani değerlere verdiği önem ve bilimin gerektirdiği disiplinler yaklaşımıyla bizlere örnek olan, kendimi geliştirmemde büyük katkısı olan saygıdeğer hocam, iç hastalıkları anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet YILDIZ'A teşekkürlerimi sunarım. Tıpta uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bizleri motive eden geleceğimize ışık tutan, güleryüzlü saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY'A teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman örnek aldığım, sadece mesleki alanda değil, hayatın tüm alanlarında yardımını esirgemeyen, ihtiyacımız olduğunda her zaman yanımızda olan, çok kıymetli hocam Prof. Dr. Özcan KESKİN'E teşekkür bir borç bilirim. İstatistik çalışmalarında bilgilerini benimle paylaşan Uzm.Dr. Yavuz KARABAĞ'A teşekkürlerimi bir borç bilirim. İç hastalıklarını kliniğinde birlikte çalışmakla onur duyduğum, sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Bu meşakkatli hayat yolunda her zaman sevgi ve desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Tuba'ya, hayatıma anlam katan biricik kızım Nehir'e, aileme teşekkürlerimi sunarım.

Fırat KORLAELÇİ

Kars-2015

İÇİNDEKİLER

	Numara
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
KISALTMA LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.Diyabetes Mellitusun Etiyolojisi ve Patogenezi	6
2.1.4.Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması.....	6
2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	7
2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	7
2.1.4.2.1. İnsülin Direnci.....	9
2.1.4.2.2. İnsülin direncinin gelişim dönemler.....	9
2.1.4.2.3 İnsülin Salgılanmasında Bozukluğa Yol Açan Faktörler.....	10
2.1.5. DM 'ta Uzun Dönem Glisemik Kontrolün Göstergeleri.....	11
2.1.6. Gestasyonel diabetes mellitus.....	12
2.1.7. Diyabetes Mellitus'un komplikasyonları.....	13
2.1.7.1. Diyaetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları.....	13
2.1.7.1.1. Diyabetik Ketoasidoz.....	13
2.1.7.1.2. Hiperosmolar Non-Ketotik Koma.....	14
2.1.7.1.3. Laktik Asidoz.....	15
2.1.7.1.4. Hipoglisemi.....	15
2.1.7.2. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları.....	16
2.1.7.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar.....	16
2.1.7.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar.....	17

2.2. D Vitamini.....	22
2.2.1 Tanım.....	22
2.2.2. D vitamini Sentezi, Metabolizması ve Fizyolojisi.....	22
2.2.3. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler.....	25
2.2.4. D Vitamininin Görevleri.....	28
2.3. Ürik Asit.....	29
2.3.1. Ürik Asit Biyokimyası ve Fizyolojisi.....	29
2.3.2. Ürik Asit'in Klinik Etkisi	31
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	70

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu Hastalarda D Vitamin Düzeyinin Ürik Asit Düzeyine Etkisi

Amaç: D vitamini ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışı etkilerinin saptanması ve bazı hastalıkların oluşumun engellemekte veya klinik seyrinin daha agresif seyretmesini D vitamini düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu hastalarda D vitamin düzeyinin, Ürik asit düzeyi üzerine etkisini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Şubat-Nisan 2015 tarihlerinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 32-85 yaş arası Diyabetes Mellitus tanısı konulmuş, en az 1 yıldır Diyabetes Mellitus tedavisi almakta olan toplam 100 birey çalışmaya alındı. Serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan 50 birey (Grup A) olarak tanımlandı. Serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D 20 ng/ml üzerinde olan 50 birey (Grup B) olarak tanımlandı. Dışlama kriteri olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Çalışmaya katılan gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, diyabet süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup A'daki bireylerin VKİ 31,33(±4,28) , Grup B 'deki bireylerin VKİ 27,52(±3,86) bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p<0.001). Grup A 'daki bireylerin serum açlık glukoz düzeyi 164,62 (±62,32) mg/dL, Grup B 'daki bireylerin serum açlık glukoz düzeyi 141,04(±38,67) mg/dl bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022). Grup A 'daki bireylerin HbA1c 'si 7,69(±1,88) , Grup B 'daki bireylerin HbA1c'si 7,60(±1,53) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p = 0,797). Grup A 'daki bireylerin serum Ürik Asit düzeyi 6,82 (±1,09) mg/dl, Grup B 'deki bireylerin serum Ürik Asit düzeyi 4,61(±0,856) mg/dl bulundu. D vitamini düzeyi ve ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi (R=-0,488, p=0,01).

Sonuç: Diyabetes Mellitus'lu hastalarda serum vitamin D düzeyi düşük olan hastaların serum ürik asit düzeyi, VKİ, serum açlık glukoz değerleri anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bundan dolayı DM'lu hastalarında D vitamin eksikliğinin tedavi edilmesiyle glukoz regülasyonu ve serum ürik asit düzeyinin normal değerlerde kalmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus tip 2, D vitamini (25(OH)D3), Ürik asit

ABSTRACT

Effects of Serum Vitamin D Levels on Serum Levels of Uric Acid at Patients with Diabetes Mellitus Type 2

Aim: Recent studies showed that vitamin D effects are not limited with only bone metabolism, vitamin D influences other systems too. Low serum levels of vitamin D are associated with progression and prevention of some diseases. At this study we aimed to show the association between serum vitamin D level and serum uric acid level at patients with diabetes mellitus type 2.

Material and Methods: At this study we evaluated 100 patients who have type 2 diabetes mellitus diagnosis for at least 1 year at the age range between 32-85. Between february and april 2015, patients who admitted to Kafkas University Medicine Faculty Internal Medicine polyclinic had been taken to study. 50 patients whose serum 25-hydroxiavitamin D (25(OH)D) level measurement is below 20 ng/ml are classified as group A, and 50 patients whose serum 25-hydroxiavitamin D (25(OH)D) level measurement is above 20 ng/ml are classified as group B. Patients with exclusion criteria did not taken to study.

Results: There were no statistically meaningful difference between gender, mean age and duration of diabetes mellitus. Mean body mass index is 31,33(+4,28) at group A and 27,52(+3,86) at group B ($p < 0,001$). Serum fasting glucose level measurements are 164,62(+62,32) mg/dl for group A and 141,04(+38,67) mg/dl for group B ($P = 0,022$). HbA1C levels are 7,60(+1,53) for group B and 7,69(+1,88) for group A ($p = 0,797$). Serum uric acid level measurements are 6,82(+1,09) for group A and 4,61(+0,856) for group B. There was a statistically significant negative correlation between serum vitamin D levels and uric acid levels ($R = -0,488$, $p = 0,01$).

Conclusion: Diabetes patients who has low vitamin D levels have also high levels of body mass index, serum fasting glucose and serum uric acid. These findings imply that treatment vitamin D deficiency at diabetes patients can help blood sugar regulation and uric acid level correction.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, Vitamin D (25(OH)D3), Uric Acid

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Numara
Şekil 1. D vitamini metabolizması	23
Şekil 2. Ürik asitin pürinlerden oluşum mekanizması.....	30
Şekil 3. Grupların cinsiyet dağılımı	34
Şekil 4. Grupların yaş ortalaması.....	35
Şekil 5. Grupların DM süresi(yıl).....	36
Şekil 6. Grupların antropometrik ölçümleri(kg/m ²).....	36
Şekil 7. Grupların D vitamini (ng/ml) düzeyi.....	37
Şekil 8. Grupların HbA1c düzeyi.....	38
Şekil 9. Grupların serum açlık glukoz düzeyi.....	38
Şekil 10. Grupların serum ürik asit düzeyi.....	39
Şekil 11. Grupların D vitamini –ürük asit karşılaştırma değerlerinin grafikte gösterimi	40
Şekil 12. Grupların serum ürik ve D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon grafiği.....	40

TABLolar LİSTESİ

	Numara
Tablo 1. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları kriterleri.....	4
Tablo 2. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu.....	26
Tablo 3. Vitamin D eksiliği nedenleri.....	27
Tablo 4. Grupların klinik karakteristik özellikleri.....	34
Tablo 5. Grupların cinsiyet dağılımı.....	35
Tablo 6. Grupların yaşı ortalaması.....	35
Tablo 7. Grupların DM süresi(yıl).....	36
Tablo 8. Grupların antropometrik ölçümleri (kg/m ²).....	37
Tablo 9. Grupların D vitamin (ng/ml)düzeyi.....	37
Tablo 10. Grupların HbA1c düzeyi	38
Tablo 11. Grupların serum açlık glukoz düzeyi	39
Tablo 12. Grupların serum ürik asit düzeyi.....	39
Tablo 13. Grupların serum ürik asit ve D vitamin düzeyi.....	41

KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
APG	: Açlık Plazma Glukozu
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-Reaktif Protein
DBP	: D vitamini Bağlayan Protein
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksi-ribonükleik asit
DL	: Desilitre
e-NO	: Endotel nitrik oksiti
e-NOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT	: Glukoz için taşıyıcı proteinler
HNF	: Hepatosit nükleer faktör
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin A1c
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü
ICA	: İslet cell antibody
IDDM	: İnsüline bağımlı diabetes mellitus
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
KH	: Karbonhidrat
LA	: Laktik asidoz
LADA	: Latent autoimmune diabetes of adult
MG	: Miligram
MODY	: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey

NHS : Nurses Health Study
NIDDM : İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
P : Fosfor
PG : Plazma Glukozu
PTH : Parthormon
RANK : Reseptör activator nucleus factor
RNA : Ribonükleik asit
ROS : Reaktif Oksijen Radikalleri
SÜA : Serum Ürik Asit
TG : Trigliserid
UAE : İdrarla albumin atılımı
UCP : Uncoupling protein
VDBP : Vitamin D bağlayıcı protein
VDR : Vitamin D reseptörü
VDYE : Vitamin D yanıt elementi
VKİ : Vücut kütle indeksi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
XO : Ksantin Oksidaz
1 α -OHase : 1 α -hidroksilaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus, genetik, immün sistem ve çevresel nedenlerin etkileşimi sonrası, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun düşüklüğü veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara neden olan, metabolizmada birçok komplikasyonlara neden olan kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır(1). Son çeyrek yüzyılda tüm dünyada DM prevalansı hızla artmaktadır. IDF 2012 yılındaki verilerine göre DM' lu birey sayısının 2030 yılında 552 milyon civarında olması beklenmektedir(2). Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında DM sıklığının % 13,7 olduğu saptanmıştır(3).

DM'un mortalite ve morbiditesinde en önemli etken makrovasküler ve mikrovasküler hasara bağlı olarak gelişen organ disfonksiyonudur(4). Diyabetli hastalardaki hiperglisemi, oksidatif stresi ve redüktif stresi tetiklemekte vasküler endotelde hasar oluşturmaktadır(5). İnsülin direncinin mevcut olduğu tip 2 DM'lu bireylerde hiperinsülinemi düz kas hücresinde proliferasyonu uyararak vasküler hastalık oluşumuna neden olmaktadır(6).

Dünya genelinde D hipovitaminozu sıktır. D hipovitaminozunun etiolojisinde güneş ışınına yetersiz maruziyet, cilt rengi, obezite ve diyabet gibi birçok faktör suçlanmaktadır(7). Yapılan çalışmalar sonucu D vitamini etkisinin kemik ve kalsiyum metabolizması haricinde vücutta birçok dokuda bulunan VDR reseptörleri üzerinden göstermekte ve birçok hastalığın oluşumunu engellemekte veya hastalığın kliniğinin hafiflemesine neden olduğu saptanmıştır. Otoimmün hastalıklar, osteoporoz, inflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz, kalp hastalıkları, romatoid artrit, diyabet, birçok kanser çeşidi ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta D vitamin düzeyinin düşüklüğü ilişkilendirilmiştir(8,9). Yapılan birçok hayvan çalışmalarında D hipovitaminözü, insülin salınımını inhibe ettiği doğrulanmıştır. DM patogenezinde vitamin D'nin etkisini insülin duyarlılığını veya pankreas beta hücre fonksiyonunu bozarak insülin salınım bozukluğuna neden olduğu öne sürülmüştür(10).

Vücudun farklı hücrelerinde; aktif T ve B lenfositlerinde, makrofajlarda dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler gibi immun sistemde D vitamini reseptörleri bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(11,12). Aktif vitamin D ,birçok inflamatuvar sitokin (IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α , TNF- β) üretimini azalttığı bildirilmiştir(13). Vasküler düz kas hücreleri, endotel ve pek çok dokuda, aktif vitamin D hücrel proliferasyon, diferansiyasyon ve inflamasyonu etkilemekte sonuç olarak bir çok hastalık oluşumunu azaltılabileceği öngörülmüştür(14)

Ürik asit, hücre nükleer materyalin yıkımı sonrası açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. İnsan vücudundaki ürik asit kaynağı endojen veya eksojendir(15). Ürik asit hem prooksidan hemde antioksidan olarak vücudumuzda etki etmektedir. Bu özelliklerinin bir kısmını serbest radikaller üzerinden göstermektedir(16,17). Hiperürisemi Oksidatif-redox stresi tetiklemekte, bu redox stres diğer antioksidanların tüketimine neden olmaktadır. Yüksek ürik asit düzeyi prooksidan etkisiyle vasküler yapıda hasar oluşturmaktadır. Oluşan Oksidatif-redox stres endotel nitrik oksiti baskılar, endotel bağımlı vazodilatasyonu engeller. Endotel nitrik oksit sentetaz enzimini artırarak süperoksit reaktif oksijen radikalleri oluşumuna neden olur(5,18,19). Özellikle tip 2 DM' lu İnsülin direnci olan bireylerde, hiperinsülinemi ürik asidin renal atılımını azaltır, reabsorpsiyonunu ve üretimini artırır sonuç olarak hiperüriseminin oluşumuna zemin hazırlamaktadır (20). Öte yandan yüksek düzeydeki ürik asit NO düzeyini azalttığından oksijen radikalleri uzaklaştırılmaz ve ksantin oksidaz (XO) aktivitesini de artırarak serbest radikallerin oluşumuna neden olur(21). Sonuç olarak diyabetik hastalarda hiperürisemi endotel hasarının daha saldırgan seyretmesine neden olmaktadır. SÜA düzeyinin düşürülmesinin, hipertansiyon, hiperinsülinemi, obezite ve hiperlipidemide düzelme sağladığı bildirilmiştir(22).

Sonuç olarak ; D vitamini, vitamin D reseptörleri üzerinden diyabetik hastalarda glukoz regülasyonu sağlamak ve vasküler dokudaki toksik etkilerini azlatmakta, hiperglisemiye sekonder oluşan yüksek ürik asit seviyesini düşürmekte, öte yandan yüksek ürik asidin endotel hasarını engellemektedir. Bu bilgiler ışığında bizde bu çalışmamızda Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu bireylerde vitamin D'nin serum Ürik Asit düzeyine etkisinin değerlendirmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım:

Diyabetes Mellitus (DM), genetik, immün sistem ve çevresel nedenlerin etkileşimi sonrası, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun düşüklüğü veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara sebep olan, sonuç olarakta birçok komplikasyonlara neden olan, kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır. DM en sık görülen endokrinolojik hastalıktır. Günümüzde, epidemik hastalık olarak kabul görmektedir(1).

Tip 2 DM'lu etiolojisinde genetik yatkınlık mevcut olup, güçlü bir aile öyküsü bulunmaktadır. Patogenezinde pankreas beta hücrelerinden insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğer glukoz yapımının artması şeklinde özetlenebilir. Yaşlı bireylerde, immobil yaşam tarzı sürenlerde ve obezlerde daha sık görülür. Obez tip 2 DM' lu hastalarda insülin direnci daha ön planda, obez olmayan tip 2 DM' lu hastalarda insülin salınım disfonksiyonu daha ön plandadır(23).

DM'lu hastalar klinik olarak; Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halzislik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri, bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, İnatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı, bazen retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonları ile karşımıza çıkar. Bazen tesadüfen bakılan kan glukoz ölçümüyle diyabet tanısı alabilmektedir(24,25).

Tablo 1.DM ve glukoz metabolizmasının diğerk bozukluklarında tanı kriterleri(*) (26).

	Aşıkak DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st aalıkta) (mg/dl)	≥126	100-125	<100	100-125	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz) (mg/dl)	≥200	<140	140-199	140-199	-
Rastgele PG	≥200mg/dl+ Diyabet Semptomları	-	-		
A1C(***)	≥%6.5 (≥48mmol/mol)	-	-		%5.7-6.4 (39-46 mol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür.

'Aşıkak DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diyabetes Mellitus, APG: Aalık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş aalık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

DM tanısı için 75 g glukoz ile klasik OGTT yapılması, aalık plazma glukozuna göre daha sensitif ve spesifik olmasına rağmen, bu testin uygulamasının daha zor olması ve aalık plazma glukozunun ise ucuz, daha kısa sürede ve uygulanması kolay olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Daha belirgin klinik başlangıcı sebebiyle tip 1 DM tanısı için OGTT uygulama ihtiyacı gerekmemektedir. Bazı bireylerde yapılan OGTT'inde aalık ve 2. saat glukoz normal olmasına rağmen 1. saat plazma glukozu düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olabilmektedir. Bu vakalar DM gibi takibi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır(27).

2.1.2. Epidemiyoloji:

Son 20 yılda dünyada DM'un prevalansı hızla artmıştır. Özellikle tip 2 DM endüstrileşmenin fazlalaşması, immobil yaşam tarzı ve obezitenin artması DM'un sıklığını arttırmakta oldukça etkili olmuştur. 1985 yılında 30 milyon kişi iken, 2000 yılında 177 milyon kişi DM tanısı almıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2012 yılındaki verilerine göre tüm Dünyada 371 milyonun üzerinde insan DM hastasıdır(2). Dünya nüfusunun yaşlanması ve obezitenin artması nedeniyle DM hızla artmaktadır ve 2030 yılında DM'lu birey sayısının 552 milyon kişi civarında olması beklenmektedir. DM 21. yüzyılın en zorlu sağlık sorunlarından biridir. İnsan sağlığı üzerinde son derece olumsuz sonuçları olan diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar nedeniyle 2012 yılı içerisinde tüm dünyada yaklaşık olarak 4.8 milyon insan hayatını kaybetmiştir. Yine IDF verilerine göre 2012 yılı içerisinde diyabetten korunmak için 471 milyar dolar harcanmıştır(2).

DM'un prevalansı yaşla artmaktadır. 2005 yılında Amerika'da 20 yaş altında DM prevalansı % 0,22 iken, 20 yaş üstünde % 20,9'dur. 20 yaş üzeri kadın ve erkek prevalansı birbirine yakındır. Fakat 60 yaş üstündeki erkeklerde prevalansı daha yüksektir. DM'un prevalansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. DM tip 1 ve tip 2 insidansında farklı coğrafik varyasyonlar vardır. DM tip 2 Uzak Doğu'da, DM tip 1 İskandinav ülkelerinde daha sık görülmektedir. Bu farklılık genetik, çevresel, davranışsal faktörlerden kaynaklanabilir. Dünya genelinde 3 milyon/yıl insan diyabet nedeniyle ölmektedir(1,28). Tip 2 DM güçlü bir ailesel ve genetik yatkınlık mevcuttur, Tip 2 DM'un genetiği karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Hayat boyu Tip 2 diyabete yakalanma riski yaklaşık %7-8 iken, ebeveynlerden birinde diyabet mevcutsa %40'a, her iki ebeveynde diyabet mevcutsa %70'e yükselmektedir(29).

Ülkemizde 2010 tarihinde yapılan TURDEP-II çalışmasına göre ülkemizde erişkin bireylerde DM sıklığının %13,7, yeni tanı konan DM oranının %45, tedavi ihtiyacı olan toplam diyabetli oranının %55, bozulmuş glikoz toleransı oranının da %7,9 olduğu belirtilmiştir(3). Tip 2 DM prevalansı dünyada coğrafi yerleşim, kentsel veya kırsal yaşam alanına göre önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Endüstriyel yaşam ve beslenme şekli olan insanlarda tip 2 diyabet insidansı daha yüksektir(30,31).

2.1.3 Diyabetes Mellitusun Etiyolojisi ve Patogenezi:

2.1.4.Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet

Pankreas beta hücre yıkımı sonucu oluşur. Mutlak insülin eksikliği vardır

A. İmmün aracılıklı

B. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet

İnsülin direnci ve insülin salınımında bozukluk sonucu oluşmaktadır.

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet olarak tanımlanmaktadır.

IV. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

A: Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

1- Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY 3 -Maturity Onset Diabetes of the Young,

Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet)

2- Kromozom 7, glikokinaz, (MODY 2)

3- Kromozom 20, HNF-4 alfa (MODY 1)

4- Kromozom 13, insülin promotör faktör-1 (MODY 4)

5- Kromozom 17 HNF-1B (MODY 5)

6- Kromozom 2 Neuro D1 (MODY 6)

4- Mitokondriyal DNA

5- Diğerleri

B: İnsülin etkisinde genetik defekt

C: Ekzokrin pankreas hastalıkları

D: Endokrinopati

E: Enfeksiyonlar

F: İmmün diyabetin bilinmeyen formları

G: İlaç ya da kimyasallara bağlı

H: Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar (26,32).

2.1.4.1 TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Hastalarda insülin eksikliği mevcuttur. İki tipe ayrılmaktadır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip1A),%10 kadarında nonotoimmün (Tip1B)beta-hücre harabiyeti bulunmaktadır. Çoğunlukla 30 yaşından önce başlar. Ancak son yıllarda daha ileri yaşlarda başlayan 'Latent otoimmün diyabet' (LADA) formunun, çocukluk çağı tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Pankreasın beta hücresinin progresif yıkımı sonucu oluşmaktadır. Etyolojisinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Hastalık genellikle çocukluk ve adolesan yaşta başlamakta vakaların büyük bir kısmı yaşamın 3.dekadından önce tanı almaktadır. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Son zamanlarda Tip 3 diyabet (Duble diyabet:Hibrid diyabet: Dual diyabet) olarak tanımlanan tip 1 DM formu tanımlanmış olup tip 2 DM benzer şekilde insülin direnci hakim, kilolu kişilerde gözlenen diyabet tipidir.

Tip 1A DİYABET

Pankreas beta hücresine karşı otoantikörler mevcuttur. Bu antikörler tanı anında bulunmakta olup ve pankreasın harabiyetiyle birlikte ortadan kaybolurlar Bunlar glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikörleri, adacık hücresi otoantikörleri (islet cell antibody, ICA), insülin antikörleri, tirozin fosfataz, 38 K ve 52 karboksipeptidaz H (K-CPH) antikörleri olarak adlandırılmıştır((26,32).

Tip 1B DİYABET

Mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz. Bu form kuvvetli olarak kalıtımsaldır, HLA ilişkisi yoktur(26,32).

2.1.4.2 TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

İnsülin direnci ve rölatif bir insülin eksikliği vardır Eskiden insüline bağımlı olmayan diyabet ya da yetişkin başlangıçlı diyabet olarak isimlendirilen, en sık görülen DM tipidir. Tüm DM' lu olguların yaklaşık %90'nı oluşturur. Klinik belirtiler ortaya çıktığında pankreasın beta hücresi, insülin ihtiyacını karşılayamaz düzeyde rezervi azalmıştır. İmmün aracılıklı yıkımı yoktur. Tam olarak etiyolojisi aydınlatılamamıştır,

ancak genetik yatkınlık ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Sıklıkla hastalar obezdirler. Obezite insülin direncine katkı sağlamaktadır(33). Hücre içi hipoglisemi vardır. Post-reseptör düzeyde bulunan defekte bağlı olarak insülinin kullanımı efektif değildir. Glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Kas ve yağ dokusunda insülinin etkisi yetersizdir. Bu nedenle kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu azalmıştır. Hepatik glukoz üretimi artmıştır. Bunun nedeni insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Down fenomeni) sorumludur. Pankreas beta hücreleri, kan glukoz düzeyine yanıt olarak istenilen düzeyde insülin salgılayamazlar(26). Glukoz yüksekliğinin zaman içerisinde kademeli artışı ve klinik semptomların hasta tarafından farkedebilecek kadar şiddetli olmaması nedeniyle tanı almaları gecikebilmektedir. Bu nedenle DM Tip 2 hastaları tanı anında makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar gelişmiş olabilir. Hastaların çoğu obezdir(26).

TİP 2 DİYABET TARAMASI

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

Obez veya kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında $\geq 88 \text{ cm}$, erkekte $\geq 102 \text{ cm}$) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır. Ayrıca $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı: $KB \geq 140/90 \text{ mmHg}$)
5. Dislipidemikler (HDL-kolesterol $\leq 35 \text{ mg/dl}$ veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dl}$)
6. Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
7. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları olan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler

11. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
14. Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar

Tip 2 diyabet riski yüksek olan çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır(26).

2.1.4.2.1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması ya da glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin normalde karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile oluşan glukoz kullanımı azalır. İnsülin direncini kompanse etmek ve normal biyolojik yanıt sağlamak için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik çalışır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2,0 kat yüksek bir seviye oluşur(34). Bu hiperinsülinemik süreçte beta hücresinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücre fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve ortaya diyabet çıkmaktadır. Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktörler insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Bunlardan bazıları örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Bölgesel adipozite, iskelet kas kitlesi ve aktivite durumu ile bağlantılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir.

2.1.4.2.2. İnsülin direncinin gelişim dönemleri

- a) Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülemi dönemi)
- b) Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
- c) Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
- d) Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem)

Preklinik diyabet döneminde klinik semptom yoktur. Periferik insülin direncini kompanse etmek için daha çok insülin salınımı yapılır. Bu şekilde açlık ve tokluk kan glukoz değerleri normal seviyede tutulur. Açlık ve tokluk insülin seviyesi ölçümleri yüksek bulunur(35). Daha sonra glukoz İntoleransı dönemi başlar. Bu dönemde periferik insülin direncini kompanse etmek için pankreas beta hücreleri daha çok çalışır ve zamanla insülin salımı azalır ve glukoz intoleransı gelişir. Bu dönemde açlık glukozu normal olduğu halde tokluk glukozu yükselir. Hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salgılanmamaktadır. Tokluk insülin düzeyleri normal sağlıklı bireylere göre yüksektir. Erken klinik diyabet döneminde ise glukoz ve insülin için artık dekompanse dönem başlar ve hepatik glukoz üretimi artarak açlık plazma glukozunun yükselmesine yol açar. Tokluk hiperglisemisinin olduğu ancak açlık glisemisinin henüz 126 mg/dl'in altında olduğu bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır(34). Klinik diyabet döneminde hiperglisemi insülin salınımı ile kompanse edilmediği gibi glukoz toksitesi nedeniyle beta hücrelerinden insülin salgısını daha az salgılamaya başlar. İnsülin direncini maksimumdur ve bunun bir sebebidir lipotoksitedir(34).

2.1.4.2.3.İnsülin Salgılanmasında Bozukluğa Yol Açan Faktörler

- 1.İnsülin Salgısında Kantitatif Bozukluklar
2. İnsülin Salgısında Kalitatif Bozukluklar
3. Proinsülin Salgılanmasında Anomaliler
4. Düşük Doğum Ağırlığı
5. Glukoz Toksisitesi
6. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid, IAPP)
7. Calcitonin Gene Related Peptid(CGRP)
8. İnkretinler (GLP-1, GIP, Galanin)
9. Lipotoksiste
- 10.İnsülin Salgılanması Bozukluğunda Genetik Nedenler
- 11.Hepatik Glikoz Üretiminde Artış

İnsülin salımında bozukluğa açan faktörler irdelendiğinde glukozun incebarsaktan emiliminden başlayıp hücre içine alınmaya kadar geçen sürede (gastrointestinal sistem, pankreas, karaciğer, dolaşım sistemi, kas ve yağ dokusu) herhangi bir sistemde meydana

gelen disfonksiyonda, insülinin fizyolojik salımında bozukluklara neden olmakta, sonuçta hiperglisemi olarak karşımıza çıkmaktadır(23).

2.1.5.DM'ta Uzun Dönem Glisemik Kontrolün Göstergeleri

HbA1c

İnsan hemoglobini diğer birçok protein gibi nonenzimatik glikozilasyona uğrar. HbA' dan nonenzimatik glikozillenme ile HbA1a, HbA1b ve HbA1c oluşur. HbA1c insan eritrositlerinde en çok bulunan minör Hb'dir ve total Hb'nin % 5'ini oluşturur. Glikoprotein yapısında olan Hemoglobin A1c; proteinlerin serin, asparajin, treonin ve hidroksilizin aminoasitleri ile glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetil glukozamin, N-asetil mannozamin ve sialik asitler arasında gerçekleşir(36,37). Normal insan hemoglobininin ömrü 120 gündür. Alfa2-beta2 subünitelerinden oluşan bir tetramerdir. Her biri oksijen bağlama kapasitesine sahiptir. Erişkin hemoglobininin %97'si Hb A, % 2,5'i Hb A2 ve % 0,5'i Hb F'tir. 1966 yılında HbA1c'nin yapı olarak HbA ile aynı olduğu, tek fark beta zincirinin N terminaline bağlanmış bir bloke edici grubun olduğu saptanmıştır(38). İleri glikozillenme ürünleri geri dönüşümlü olmadığından, proteinlerin ömürleri süresince birikime uğrarlar(39). Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c seviyeleri genç olanlara göre daha yüksektir. Hemolitik anemi ve akut kanamalarda HbA1c düzeyleri normalden düşük bulunabilir. Üremik hastalarda eritrosit yaşam süresi kısaldığından HbA1c normalden daha düşük bulunur. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde HbA1c düzeyleri yüksek bulunabilir(40). HbA1C için tanı testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP:NationalGlycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılmış ve DCCT(Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan referans teste standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılmalıdır(33).

HbA1c geri dönüşümsüz ve yavaş olarak oluşmaktadır. Bu reaksiyon nonenzimatik olduğundan ortamdaki glukoz konsantrasyonuna ve glukozla temas süresine bağlı olarak eritrositler glikozillenir. Son bir aydaki glukoz düzeyi HbA1c'nin % 50'sini,ölçümden önceki 2. aydaki % 30 ve ölçümden önceki 3. ayda ise kalan %20' sini oluşturur. Yüksek düzeydeki HbA1c'ye açlık glukozunun etkisi daha çok artar. Lakin HbA1c değeri

normal sınırlara yakın ise tokluk glukozunun etkisi daha ön plandadır. HbA1c son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir(41). HbA1c diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. HbA1c ölçülme sıklığını ADA şu şekilde önermiştir; kan glukoz düzeyi stabil gidenlerde yılda iki kez, glukoz regülasyonu sağlanamayan veya tedavisi değişen hastalarda üç ayda bir, GDM veya diyabetik gebelerde 1-2 ayda bir bakılmasını gerektiğini söylemiştir. Tedavi hedefini HbA1c < % 6,5 olarak önermektedir. Gebelik planlayan diyabetik hastalarda ise HbA1c hedefi < % 6 olmalıdır. Fakat 65 yaş üstü veya 10 yıllık yaşam beklentisi düşük ve eşlik eden hastalığı olan diyabetiklerde sıkı metabolik kontrol önerilmemektedir. Yaşam beklentisi 5 yıldan daha kısa olması öngörülen hastalarda hedef HbA1c hedefi < %8,5 olmalıdır(42). Fruktozamin glikozile albümini gösterir. 2-3 haftalık dönemdeki glisemik kontrolün göstergesidir(42).

2.1.6. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

Gebelik öncesi glukoz intoleransı olmayan, gebelik döneminde saptanan glukoz intoleransına Gestasyonel diyabet olarak tanımlanmaktadır. Postpartum en az 6 hafta sonra hastanın yeniden tetkik edilmesi gerekir. GDM'lu bireylerin glukoz intoleransı genellikle postpartum normal sınırlara döner. GDM, anne ve bebeğin mortalite ve morbiditesini riskini yükseltir. Diğer gebeliklerde tekrarlayabilir. İlerleyen zamanlarda bu bireylerde yapılan takiplerinde Tip 2 DM insidansının arttığı gözlenmiştir(43). GDM'lu hastalarda glukoz regülasyonunun sağlanmasıyla anne ve bebekte oluşabilecek mortalite ve morbiditeyi en aza indirgenebilmektedir(44). GDM tanısı oral glukoz tolerans testi(OGTT) ile yapılmaktadır. Prenatal vizitte tüm gebelere risk değerlendirmesi yapılmalıdır. GDM açısından yüksek risk faktörleri; Ailede DM anamnezinin olması, İleri yaş, obezite, glukozüri, etnik köken, iri bebek doğurma öyküsü, daha önceki gebeliklerde olan glukoz intoleransıdır. Risk faktörü taşıyan gebelere en kısa zamanda OGTT yapılmalıdır. Risk faktörü mevcut ancak OGTT normal olan gebeler 24-28.haftalarında tekrar değerlendirilmelidir. Risk grubuna girmeyen gebelere glukoz yüklemesi yapılmasına gerek yoktur(45). Yüksek risk grubuna dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık kan glukoz düzeyi ölçülmeli, nondiyabetik sınırlarda (<126 mg/dl) bulunsa bile, diyabet araştırması (75 g glukozlu OGTT ile) gebe olmayanlardaki gibi yapılmalı ve yorumlanmalıdır. Test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. Fetüste

makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda riski olsun olmasın, tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır. İlk prenatal viziten başlanarak risk değerlendirmesi yapılmalı ve Açlık Plazma Glukozu ölçülmelidir. APG yüksek (≥ 126 mg/dl) ıkan gebelerde HbA1c bakılmalıdır. HbA1c çok yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir.

Tarama testinde 50 g glukoz iirildikten sonra 1.st PG 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 75 g glukozlu 2 saatlik OGTT yapılmalıdır. 50g glukozlu tarama testinde 1.st PG ≥ 180 mg/dl bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve GDM gibi takip edilmelidir(26). GDM şüphesi yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu OGTT yapılabilir. 75 g glukozlu 2 saatlik OGTT'de 3 kesim noktasından 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece bir değeri kesim noktasını geçen vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir(26).

2.1.7. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM'un komplikasyonları akut ve kronik olarak iki ana grubu ayrılmaktadır.

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

2.1.7.1. Akut Komplikasyonlar

2.1.7.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Aniden gelişen, mortalitesi yüksek olan bir komplikasyondur. Serebral ödem pediatrik yaş grubunda fazla izlenmektedir. Hiperglisemi, ketonemi, anyop gap açığı ile giden metabolik asidoz gibi parametreleri olup daha çok Tip1 DM'ta görülmekle birlikte her iki tipte de görülebilmektedir. Patofizyolojisinde en önemli olay mutlak veya göreceli insülin eksikliği, volüm kaybıdır. Mental durum değişikliği oluşabilmektedir. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği ve karşıt düzenleyici hormon yüksekliği (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) ile birliktelik göstermektedir. İnsülin düzeyinin azalması insülin/glukagon oranının artması glukoneogenez, glikojenolizis ve karaciğerde keton cisimlerinin meydana gelmesini tetiklemekte ve ayrıca yağ ve kas dokudan karaciğere serbest yağ asidi ve amino asit mobilizasyonunu artırır. Artmış lipolizden nedeniyle adipositlerden ayrılan serbest yağ asitlerindeki plazmada artmasıyla ketozis meydana gelir. DKA'da bulantı ve kusma sıklıkla mevcuttur. Şiddetli bir diyabetik ketoasidozda Letarji ve merkezi sinir sistemi depresyonu, koma gelişebilmektedir. Mortalitesi ortalama %2,5-9 arasında değişmektedir(46,47).

2.1.7.1.2. Hiperosmolar Non-Ketotik Koma

Non-ketotik hiperosmolar koma daha çok tip 2 diyabeti olan yaşlı kişilerde görülür. Plazma glukoz düzeyi çok yüksek olup, hiperosmolarite, dehidratasyon ve mental değişikliklerle birlikte ketonürisi olsa bile minimal düzeyde olan, diyabetin akut metabolik komplikasyonudur. İnsülin eksikliği DKA'daki kadar derin değildir. İnsülin seviyesi lipoliz ve ketogenezi önleyebilmekte fakat glukoz kullanımını ve glukoneogenez oluşumu engellemek için yeterli olamamaktadır. Daha çok Tip 2 diyabette görülmesine rağmen Tip 1 diyabetli hastalarda da görülebilir. Glukoneogenezden sorumlu en önemli hormon glukagondur.

Hiperosmolar non-ketotik komada hiperglisemi ve hiperosmolarite DKA'dan çok daha yüksektir. Normal serum osmolaritesi 285-295 mOsm/L'dir. Hiperosmolar non-ketotik komada aşırı hiperglisemi osmotik diürece neden olur. Sonuç olarak serbest su kaybı daha çok olmaktadır. Serum sodyum konsantrasyonu artar. Hiperglisemi, su kaybı, hipovolemi, hipernatremi hep birlikte hiperosmolariteyi yükseltir. Hipovolemi ve dehidratasyon, glukagon, kortizol ve katekolaminler gibi insüline zıt hormonların artışına neden olur. Glukagon, glukoneogenezi ve glikojenolizi artırarak, kortizol glukoneogenezi

artırarak, katekolaminler, glikojenolizi artırarak ve insülin sekresyonunu inhibe ederek hipergliseminin artmasına neden olur. Böylece bir kısır döngü oluştururlar. Hiperglisemi ve hiperosmolarite, hücre içi dehidratasyon ve santral sinir sistemi disfonksiyonuna ve sonuçta komaya neden olur. Hiperosmolar non-ketotik komanın kliniğinden en belirgin özelliği ketoasidozun oluşmamasıdır. Sebepiyse mutlak bir insülin noksanlığı yoktur. Klinik olarak poliüri , polidipsi ve halsizlik genellikle ilk belirtilerdir. Yaşlı bireylerde daha sık olmaktadır. Çünkü yaşlı insanlarda susuzluk hissi azalır. Bu sebeble yaşlı bireyler daha az su içerler. Susuzluğu fark edilmeyişi kliniği hızlandırır. Çok fazla sıvı kaybı vardır. Sıvı kaybına bağlı olarak cilt ve mukozaların özellikle dilin kuruluğu, deri turgorunun azalması, göz kürelerinin yumuşaması, taşikardi, hipotansiyon gelişir. Hipotansiyon ortostatik özelliktedir. Hastalar hipovolemik şoka girebilirler. Nörolojik belirtiler arasında konfüzyondan komaya kadar değişen bilinç kaybı vardır. Hiperosmolaritenin derecesi ile bilinç kaybı arasında sıkı bir ilişki vardır. Hemiparezi ve reversibl hemipleji görülebilir. Bunlar metabolik nedenlere bağlı ise düzelirler. Vasküler kökenli iseler kalıcıdır(48).

2.1.7.1.3. Laktik Asidoz

Laktik asidoz(LA), kanda laktat düzeyinin yükseldiği durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Çoğunlukla altta yatan ciddi bir hastalığa sekonder oluşan, dokularda oksijen kullanımının bozulduğu ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l, pH <7.30 bulunur. Bazen Biguanid kullanan DM'lu hastalarda komplikasyon olarak LA karşımıza çıkabilmektedir. Ağır LA'da prognoz, altta yatan hastalığa bağlı olarak genellikle kötüdür. LA olguları yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir. Tedavinin temelini LA sebep olan primer patolojinin düzeltilmesi oluşturur. Öncelikle hemodinamik stabilizasyon sağlanmalı ve maske ile oksijen tedavisi yapılmalıdır. Alkali tedavisinin yararları konusundaki tartışma ve belirsizliklere rağmen, ağır LA olan olgularında kan pH'sini yükseltmek için masif dozlarda i.v. NaHCO₃ kullanmak gerekebilir. Tedavide hedef 48 saatte laktat düzeyini ≤ 3 mmol/l düzeyine indirmektir. Tedavide sodyum ve volem yükünü azaltmak için hemodiyaliz gerekebilir.

2.1.7.1.4. Hipoglisemi

DM' un en sık görülen komplikasyonudur. Sıklıkla insülin tedavisi alan hastalarda görülür. Hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' (glukoz <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir. Fakat birçok hastada 50 mg/dl'nin altına inmeyen glukoz düzeyinde de semptom hissetmektedir. Özellikle glisemik kontrolü bozuk olan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin 2009 yılı kılavuzunda DM hastaları için hipoglisemi sınırı PG <70 mg/dl olarak kabul edilmiştir(48). Hipoglisemi de önce adrenerjik semptomlar (terleme, taşikardi, anksiyete, solukluk, bulantı ve açlık hissi) gözlemlenir. Daha sonra beyin metabolizması için yeterli glukoz desteği sağlanamazsa baş ağrısı, bulanık görme, pareteziler, mental konfüzyon, bilişsel bozukluklar, afazi, konvulziyon ve koma gibi nöroglükopenik semptomlar da bunlara eklenir. Hipoglisemi olduğunda glukagon ve adrenalin başta olmak üzere kontr-regülatuar hormon yanıtları ile kan glukozu biraz yükselir. Fakat Tip 1 DM süresi uzadıkça ve sık sık hipoglisemik atak geçiren bireylerde önce glukagon olmak üzere, bu hormonal yanıt bozulur. Özellikle adrenalin salgınımındaki bozukluk sonucu diyabetli hasta hipoglisemiyi fark edemez. Bu duruma "hipoglisemiden habersizlik" sendromu adı verilir. Hipoglisemik ataklar genellikle hafif geçer, oral glukoz ve rafine karbonhidratlı gıda alması ile semptomlar kaybolur. Hastanın ağızdan karbonhidrat yutamadığı durumlarda hastaya glukagon yapılması ve gerekirse acil ünitesine götürülmesi önerilir. İntensif insülin tedavisi uygulayan hastanın yakınlarının glukagon enjeksiyonu yapmayı bilmeleri gerekmektedir(48).

2.1.7.2.Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

2.1.7.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Tip 2 DM'lu hastalarda, normal bireylere oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat fazladır. En sık görülen kronik komplikasyonudur(49). DM ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Makrovasküler komplikasyonları temel olarak artmış ateroskleroz sonrasında meydana gelirler. Mortalite ve morbiditenin esas nedenini makrovasküler komplikasyonlardır(50).Diabetik nöropatiler sonrası, kardiyovasküler sistemin etkilenmesiyle aritmi, ani kardiyak ölüm, senkop, perioperatif riskte artış olabilmektedir(51). Akut koroner sendromdaki semptom ve bulgular atipik olabilmektedir.

Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilmekte sessiz miyokard iskemisi ve enfarktüsü insidansı yüksektir. Neden olarak zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Tip 2DM'lu hastalarda kardiyak tutulumlar ve kardiyak enfarktüs sonrası komplikasyonlar ve kalp yetmezliği oluşumu sık gözlenmektedir(52).

Serbrovasküler Hastalıklar

Stroke , DM'lu bireylerde kardiyovasküler hastalık sonrası en sık ölüm nedenidir. DM stroke için risk faktörü kabul edilmektedir. Diyabetli hastalarda stroke riskini arttıran nedenler; Hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, obezite, mikroanjiopatiler ve diğer makroanjiopatiler. DM hem geçici iskemik atak (TIA) hem de stroke riskini arttırmaktadır. Lakünler, sıklıkla kaviteleşen, minimal infarkt bölgeleridir. DM'lu hastalarda lakün sıklığı iki kat fazla saptanmıştır(53).

Periferik Arter Hastalığı

Sıklıkla alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon veya gangrene sebep olan ve amputasyonla sonuçlanabilen bir durumdur. Periferik arter hastalığının mevcudiyeti, mortaliteyi yükseltmektedir(54). Sıklığı populasyona göre 2–5 kat daha çok bulunmuştur. Framing-ham çalışmasında ise, diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu populasyona göre % 50 daha fazla saptanmıştır. DM'lu hastalarda ateroskleroz multisegmental, bilateral ve distaldedir. Sık olarak popliteal, tibial ve peroneal arterlerde daha fazla görülmektedir(55).

2.1.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler tutulum fonksiyonel ve yapısal hasara neden olmaktadır. Fonksiyonel olarak intravasküler basıncın yükselmesi ve vasküler permabilitenin artışı, kan akımında artış şeklinde iken, yapısal olarak bazal membranın kalınlaşması şeklinde olmaktadır. Genetik yatkınlığı olanlarda diyabetin süresine bağlı olarak tüm çaptaki vasküler yapı bozulmaktadır(56-58).

Diyabetik Nefropati

Renal tansplantasyon hastalarının 1/3'ü diyabetik nefropati sonrası son dönem renal yetmezliği olan bireylerdir. Amerika ve Avrupa'daki TİP1 DM'lu hastaların %30-50, TİP2 DM'lu %5-15"inde nefropati gelişir(59). Hiperglisemi, hipertansiyon ve genetik yatkınlık diyabetik nefropati oluşumunda risk faktörleridir. Hiperlipidemi, sigara kullanımı, yüksek proteinli diyet yüksek risk faktörleridir. Mikroalbuminüri muayenesi; Tip 1 diabette tanıdan sonra beşinci yılda başlayarak her yıl yapılmalıdır. Metabolik kontrolün zayıf olduğu durumlarda daha erken başlanmalıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda, tanı anında ve sonrasında her yıl yapılmalıdır(60). Böbrekler adaptasyon olarak ilk önce diffüz, daha sonra eksüdatif lezyon oluşur. 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 sonrasında da nefropati olabilmektedir. Diyabetik nefropati gelişim süreci 5 evredir.

Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi: Diyabet tanısı konduğu anda mevcuttur(61). Hiperfiltrasyon (glomerüler filtrasyon hızı: $GFR > 135 \text{ ml/dk } 1.73\text{m}^2$) ile $GFR \% 20-40$ artabilir Böbreklerin hipertrofik olduğu ultrasonografik olarak gösterilebilir. Normogliseminin sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler(62,63).

Evre 2: Sessiz dönem: Asemptomatik olup klinik belirti yoktur. Fakat morfolojik değişiklikler zamanla birlikte sessizce ilerler. GFR azalarak normal sınırlara gelir. Birçok hasta bu evreden 3. Evreye geçmez. İyi bir glukoz kontrol ile iyileşme gözlenebilir(64).

Evre 3: Başlangıç halinde diyabetik nefropati dönemi (Mikroalbuminürik evre): GFR bu evrede normaldir. UAE mikroalbuminürik düzeyde, yani $30-300 \text{ mg/24saat}$ veya $20-200 \text{ mg/dk}$ arasındadır. Ancak bu aşık nefropatinin öngücüsü ve habercisidir(65). Mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin en erken belirtisi olup klinik takipte kullanılabilen bir bulgusudur(66,67). Mikroalbuminüri, ayrıca hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerini de göstermektedir(68,69). Tip 1 DM'lu bireylerde, uzun zamandır Tip 2 DM'lu bireylerde, hipertansiyonu ve/veya retinopatisi olan kadın bireylerde mikroalbuminüri daha sık gözlenmektedir(70). Yapılan NHANES III

çalışmasında mikroalbuminürisi ve makroalbuminürisi ve retinopatisi olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda GFR düşüklüğü (<60 ml/dak/1,73 m²) gözlenmiştir. Renal biyopsi yapılmamış ancak bu durum renal parankim hasara bağlanmış ve sonuç olarak normoalbuminürinin GFR'deki azalmayı engellemediği saptanmıştır(71). Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progresif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glikemik kontrol, protein kısıtlaması (<0,8 gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle anjiotensin converting enzim inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir(64,65).

Evre 4: Klinik (aşıkâr) Diyabetik Nefropati Dönemi: Hastalarda persistan proteinüri (>0,5 gr/gün) mevcuttur. Hastalar hipertansiftirler ve hipertansiyon regülasyonu sağlanmazsa renal fonksiyon kaybı hızlanır. Hipertansiyonun kontrolü ile GFR' deki azalma hızı % 60 azaltılabilir. Tercih edilen antihipertansif, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir. Ayrıca morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da bu dönemde gözlemlenir(72).

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği: Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar görülmeye başlar. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hastalarda büyük damar komplikasyonları (mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner arter hastalığı en fazla görünen mortalite sebebidir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde renal replasman tedavisi programına alınmalıdır(73).

Diyabetik Retinopati

DM'un en sık ve en ciddi komplikasyonudur. En önemli körlük nedenlerindedir(74). Risk faktörleri arasında kontrolsüz hiperglisemi, diyabetin süresi ve tipi, puberte, hipertansiyon, hiperlipidemi, nefropati, gebelik ve genetik faktörler sayılabilir. Diyabetik retinopatide kapiller permeabilite artışı, kan vizkozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Sonuçta retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar meydana gelir(75).

Diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır:

1. Non-proliferatif retinopati:

a) Background retinopati: Mikroanevrizma, hemoraji, Sert eksüda, Maküler ödem şeklinde olabilir.

b) Preproliferatif retinopati: Venöz genişlemeler, Atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksüdalar, Retina içi kanamalar ve Retina içi mikrovasküler oluşum şeklinde olabilmektedir.

Nonproliferatif Retinopati; Diyabetik hastalarda en fazla görülen retinopati tipidir. başlangıç klinik belirtisi, küçük kırmızı noktalar (Background Retinopathy) olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, sonrasında vasküler geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksüda ve makula ödemi meydana gelir. Diyabetli hastalarda görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir(77).

2. Proliferatif retinopati:

Papilla ve retinada yeni damar oluşumu, Vitreus içi kanamalar, Fibro-vasküler proliferasyon, Retina dekolmanı, İriste yeni damar oluşumu (rubeozis iridis) şeklinde karşımıza çıkmaktadır.(62,76). Proliferatif retinopatide retinal iskemi alanları, yumuşak eksüda sık olarak gözlenmektedir. Tipik olarak neovaskülarizasyon ve skarlar meydana gelir. Bu evrede görme kaybının sebebi vitreus hemorajisi ve retina dekolmanıdır. Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glökom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır(77).

Diyabetik Nöropati

Yaşam kalitesini ciddi şekilde bozan, yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir komplikasyondur. Prevalansı %10-90 arasında değişmektedir(78,79). Diyabetik nöropati proksimal veya distal nöronları, duysal, motor ve otonom nöronları etkileyebilmektedir. Kalın liflerin etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi, tendon reflekslerinde azalma ile vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşur. İnce liflerin etkilenmesi sonucunda dizestezi, hiperestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişir(80). Patogenezinde metabolik ve vasküler faktörler yer alır. Hiperglisemi sonucu sorbitol yolu daha fazla işleyip hücre içinde sorbitol birikir. Bu sorbitol gibi polioller olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına neden olur. Membran Na-K-ATP ase aktivitesi azalır, 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 vasonervosum çeperlerinde non-enzimatik glikozilasyon da nöropati patogenezinde rol oynar(81).

Diyabetik nöropati aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

A. Diyabetik Polinöropati

1. Distal polinöropati; En sık gözlenen klinik tablodur. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük mevcuttur. 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 özelliktedir.

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 buna bağlı olarak yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı-kusma görülebilir. Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir. Hastalarda tekrarlayan hipo-hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur. Konstipasyon, gece diyareleri gözlenebilmektedir.

d) Genitoüriner nöropati: Eretil disfonksiyon, mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans) buna sekonder enfeksiyonlara zemin oluşturur.

e) Hipogliseminin farkına varamama: Hipoglisemiye kontr-regülatuvar hormon cevabı 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.

Diyabetik nöropatide tanı testleri olarak; Kantitatif sensoryal testler (vibrasyon testi, termal algılama testi, dokunma vepozisyon testi, ağrı eşiği testi), Motor nöropati için kas gruplarının motor muayeneleri, Derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi, Elektrofizyolojik testler: Elektromiyografi Sural sinir biyopsisi kullanılmaktadır(81).

2.2. D VİTAMİNİ

2.2.1 TANIM

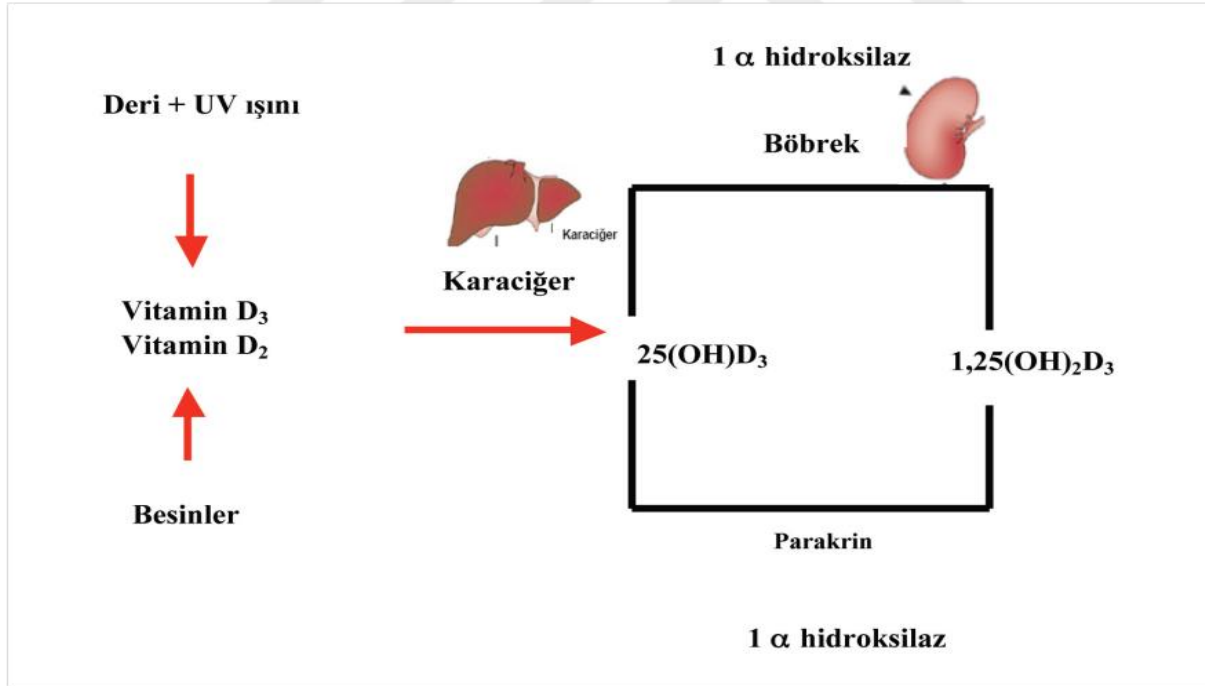
D vitamini, sadece bir vitamin değil ayrıca hormon olarakta vücutta görev almaktadır. D vitamini vücut için esansiyeldir. D vitamini güneş ışınlarının cildimize temasıyla üretim başlamaktadır. Ciltte üretilen prekürsörler önce karaciğer sonra böbrekte işlem gördükten sonra aktif hale gelir. D vitamini yapı olarak steroid hormonlarına benzemektedir. Asıl olarak vitamin D kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. Barsak, böbrek ve paratiroid bezler kemik doku üzerine etki eder. 1,25(OH)2D'nin metabolizma üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır. Kalsiyumun hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır(82). D vitamin eksikliğinde çocuklarda riketsi, yetişkinde ise osteoporozu tetikler ve hızlandırır, ayrıca osteomalaziye neden olur. D vitamini hormonu sadece kemik gelişimine üzerine etkisi olmayıp, bir çok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde etkili olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir(9).

2.2.2. D vitamini Sentezi, Metabolizması ve Fizyolojisi

D vitaminin iki temel formu; Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve Vitamin D3 (kolekalsiferol)'dür. D3 ve D2 vitaminin ortak bir isimle D vitamini (kalsiferol) adlandırılır

(83). D3 vitamini ciltte 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(84).

25(OH)D3 sadece vücudumuzda sentezlenir. Ergokalsiferol (D2 vitamini) morötesi ışınlar aracılığı ile bitki yapraklarında sentezlenir. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol hem besinlerle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol ince barsaklardan emilir ve absorbe edilebilmeleri için safra asitlerinin ortamda olması gerekir(85). Güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile ciltte sentezlenir. Güneş ışığına yeterince temas edilirse vücudun tüm ihtiyacı ciltte sentezlenebilmektedir. Kolesterol, deride 7-DHC dönüştükten sonra kan yoluyla cildin malpighi tabakasına ulaşır. Mor ötesi ışınlar epidermisi geçer ve 7-DHC deki çift bağlar tarafından absorbe olur. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globülin olan D vitamini Bağlayıcı Protein (DBP)'e bağlanarak karaciğere transfer edilir(82,86).



Şekil 1. D vitamini metabolizması
Turk Neph Dial Transpl 2012; 21 (3): 211-216

Hepatositlere gelen D vitamini, mitokondriyal ve/veya mikrozoamlarında bulunan D vitamin 25-hidroksilaz enzimi (25-OHase) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole (25(OH)D₂) veya 25 hidroksikolekalsiferole (25(OH)D₃) dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu, ürün feedback mekanizması ile düzenlenir. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde, %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda gerçekleşir.

25(OH)D vitamini, insan vücudundaki D vitaminin en iyi göstergesidir. Yarı ömrü 21gündür. Serum konsantrasyonun normal aralığı 8-80ng/ml(20-200nmol/L) arasındadır(86). D vitamin en çok 1 α hidroksilasyonu renal proksimal tubuluslarında yapmaktadır. Ekstrarenal en önemli 1,25(OH)₂D üretimi plasenta olmaktadır. PTH böbrekte 1,25(OH)₂D sentezini ve bu da kemik ve barsakta kalsiyum mobilizasyonunu uyarır ve negatif feedback yolu ile PTH sentezi düzenlenir. 1 α -OHase enziminin kontrolunu ve aktivasyonunu PTH sağlamaktadır. Büyüme hormonu, östrojen, prolaktin 1,25(OH)₂D vitamini üretimini etkileyen diğer hormonlardır. Vücudumuzda 1,25(OH)₂D vitamini günde 1 micrograma kadar yapılabilmektedir. Plazma yarı ömrü 3-6 saattir. Plazmada 40- 60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur(82,86).

D vitamini Bağlayan protein (DBP)'e bağlanan Kalsidiol kan yoluyla renal proksimal tübüler hücrelerine gelir. Burada, mitokondride 25(OH)D, 1 α -hidroksilaz (1 α -OHase) olarak da isimlendirilen enzimi ile tekrar hidroksilasyonau uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e (1,25(OH)₂D) (Kalsitriol) dönüşür. Ca (kalsiyum) ve P(fosfor) metabolizmasına en etkili, en aktif şekli 1,25(OH)₂D vitamindir(9).

25(OH)D veya 1,25(OH)₂D vitaminlerini vücuttaki total miktarının sadece % 1'inin dolaşımda serbest bulunması, D vitaminin intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır. D vitamini bağlayan proteinin plazmadaki miktarı, dolaşımda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının yaklaşık 20 katı kadardır(87).

D vitamini etkilerini, sitoplâzma ve nükleus içinde bulunan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR, vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindedir. VDR'lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD'luk bir proteindir. VDR'leri vücutta bir çok dokuda (ince bağırsak, Hipofiz, Kalın bağırsak, Noron, Kas, Plasenta, Osteoblast, Deri fibroblastları, Distal renal tubulus, Kıkırdak, Paratiroid, Karaciğer, Pankreas, Prostat, Epiderm, Yumurtalık, Monosit (dolaşan), Keratonosit, B hücresi (transforme), Endotel (aort), T hücresi (aktive), Mide (endokrin hücreler) bulunmaktadır(88).

2.2.3. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler

D vitaminin çok az miktarı gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise cildimizde mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7-DHC'un otoizomerizasyonu ile başlayan ve gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. 25(OH)D vitamininin serumdaki seviyesi mor ötesi ışınlar ile artar, ancak endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)2D vitamini ise mor ötesi ışınlardan etkilenmemektedir(82). Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7-DHC miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte D vitamin yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir(89,90).

A-Dış etkenler; Güneş Zirve Açısı, Enlem ve mevsimsel değişiklikler, Atmosferin özellikleri, Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği

B-Kişisel etkenler; Melanin, Yaşlanma, Güneş gören cilt alanı, Güneş koruyucular, Obezitedir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezlettiren 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder. Cilde melanin miktarı arttıkça aynı doz

ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir. Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır.

Tablo 2. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu(91).

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

Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Nedenini yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Obez kişilerde abdominal yağlarında 4-400 ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir(89,90).

Tablo 3. Vitamin D eksiliği nedenleri(92)

Deride sentezin azalması -Güneş koruyucu kullanımı -Deri pigmenti -Yaşlılık -Mevsimler -Yanık sonrası uygulanan deri greftleri
Biyoyararlanımın azalması -Malabsorbsiyon -Obezite -vitamin D'nin yağda birikmesi
Katabolizmanın artışı -Antikonvülzanlar, glukokortikoidler, AIDS tedavisi
Anne sütü ile beslenmek -İnsan sütü vitamin D'den fakirdir
25-hidroksivitamin D sentezinde azalma -Karaciğer yetersizliği
İdrarla 25-hidroksivitamin D kaybı -Nefrotik sendrom -Vitamin D bağlayan protein kaybı ile birlikte
1,25 dihidroksivitamin D sentezinin azalması -Kronik böbrek hastalığı
Kalıtsal hastalıklar -Psödoitamin D eksikliğine bağlı rikets -Renal 25 hidroksivitamin D 1 α hidroksilaz gen mutasyonu -Vitamin D dirençli rikets -Vitamin D reseptör gen mutasyonu -Vitamin D bağımlı rikets tip 3 -Hormon bağlayan proteinlerin aşırı üretimi -X'e bağlı hipofosfatemik rikets -PHEX gen mutasyonu
Kazanılmış bozukluklar -Tümörün tetiklediği osteomalazi -Primer hiperparatiroidizm -Granülatöz hastalıklar -Hipertiroidizm

D vitamini eksikliğinden korunmak ve yeterli replasman için; D vitamin 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.) D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yöntemdir. Fakat D vitamini eksikliğinde diyet ile destek yapılmalıdır(93,94). D vitamin ihtiyacının ne kadar olduğu netlik kazanmamıştır. Günlük verilecek D vitamin miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksiteyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 - 4000 İÜ gibi geniş bir aralık içinde önerilmektedir(95).

2.2.4. D Vitamininin Görevleri:

D vitamininin fonksiyonlarını; Kalsiyum metabolizması ile ilgili ve Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları şekildeki alt grup altında toplayabiliriz.

1.Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları

D vitamini, kan kalsiyum seviyesini normal aralıkta tutmak için kemik, bağırsak ve böbrekler üzerinde etki eder: İnce barsaklarda 1,25(OH)₂D vitamininin net etkisi, ince barsak lümeninden kan dolaşımına kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır. PTH ile 1, 25(OH)₂D vitamininin kemik rezorpsiyonunu yapıcı etkisi sinerjistikdir. Olgun osteoklastlarda PTH ve 1,25(OH)₂D vitamini reseptörü bulunmaz. PTH ve 1,25(OH)₂D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki kendine has reseptörlerine bağlanarak osteoblast yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor) ligandının üretimini tetikler. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara transformasyonunu sağlar. 1,25(OH)₂D vitamininin böbrek üzerindeki kalsiyum ve fosfor tutulumundaki görevi net olarak anlaşılmamıştır(82,86).

2. Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

Daha önceleri D vitamininin sadece kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yapılmaktayken, son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar şunu göstermiştir ki sağlıklı bir vücut için D vitamininin gerekli olduğu birçok hastalığın oluşumunu engellemekte veya hastalığın kliniğinin hafiflemesine neden olduğu saptanmıştır. Otoimmün hastalıklar, osteoporoz, inflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz, kalp hastalıkları, romatoid artrit, diyabet, birçok kanser çeşidi enfeksiyöz hastalıklar enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir(8,9).

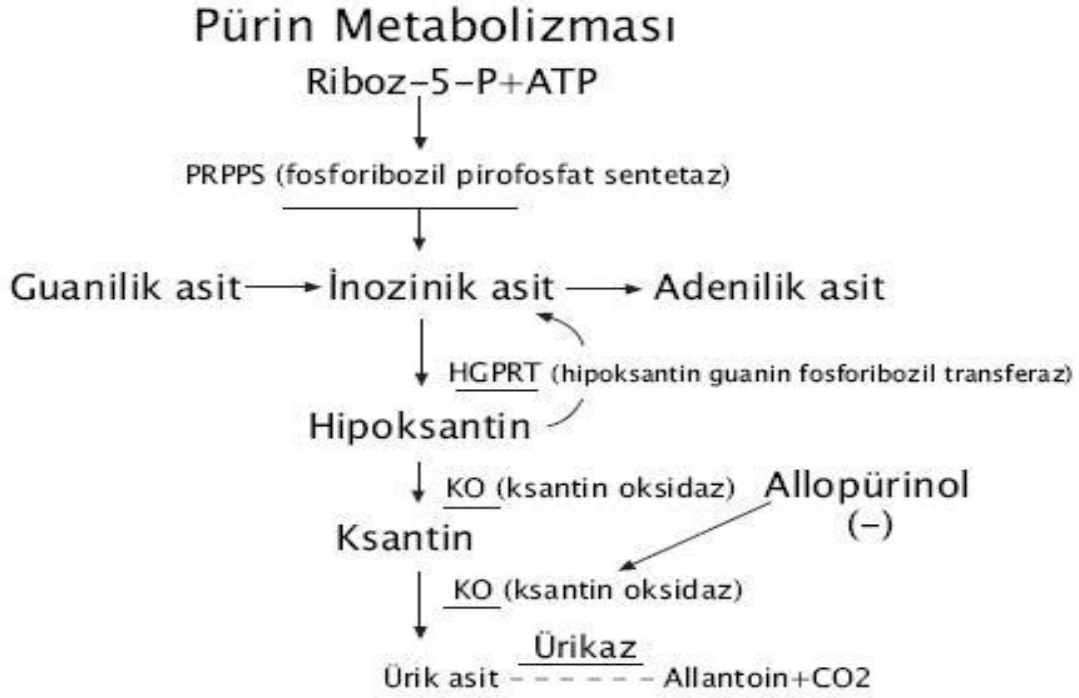
2.3.ÜRİK ASİT

2.3.1.ÜRİK ASİT BİYOKİMYASI VE FİZYOLOJİSİ

Ürik asit, hücre nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ürik asit endojen (özellikle kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü ile oluşan) ve eksojen (gıdalar) kaynaklı olabilir(15). Pürin metabolizması DNA ve RNA üretimi için önemlidir. Nükleik asitler ve serbest pürin nükleotidlerinden ürik aside kadar giden katabolik aşamalarında, hipoksantin ve ksantin oluşur. Ksantinde ksantin oksidaz enzimi aracılığıyla kataliz edilerek ürik asit meydana gelir(96).

Memelilerde adenin, guanin, ksantin veya hipoksantin yapısındaki azotun çoğu, idrarda ürik asit veya allantoin şeklinde atılır. Yıkılıma uğramayan pürin halkasından adenin deaminaz ve guanin deaminaz gibi spesifik deaminazlar ile sadece küçük miktarlarda üre veya amonyak meydana getirir(97). Pürin nükleotidler 5'-nükleotidaz aktivitesiyle fosfat grubunun kaybedilmesini sağlayan bir yolla yıkılır(Şekil 2.). Adenilat adenozini oluşturur, bu adenozin deaminazla inozine deamine edilir ve inozin hipoksantine (kendi pürin bazı) ve D-riboza hidrolizlenir. Hipoksantin aşamalı olarak ksantine ve daha sonra ksantin oksidazla ürik aside oksitlenir. GMP katabolizması da son ürün olarak ürik asit oluşturur. GMP önce guanozine hidrolizlenir, sonra serbest guanine bölünür. Guanin ksantin oluşturmak üzere amino grubunu hidrolitik olarak kaybeder. Ksantinde daha sonra ksantin oksidazla ürik aside dönüştürülür(98). İnsan organizması ürikaz enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ürik asittir. Primatlar dışındaki memelilerde ürik asit; allantoin, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanabilir(99).

Besinsel alınan pürinler direkt olarak ürik asite dönüşürler. Fakat büyük kısmını, nükleik asit yıkımı sonucu oluşan ürik asit oluşturmaktadır. Ürik asit günlük sentez hızı yaklaşık 400 mg olup, diyetel kaynaklardan da 300 mg'lık bir katkı olmaktadır. Proteinden yoksun diyetlerle beslenen erkeklerde değişik tokuşa uğrayabilen total vücut urat havuzu 1200 mg; kadınlarda ise 600 mg olarak belirlenmiştir. Aksine gut artriti olan ve dokularında urat depolanan hastaların urat havuzları 18000-30000 mg kadar büyük olabilir(97,100).



Şekil 2. Ürik asitin pürinlerden oluşum mekanizması

İnsanlar tarafından ekskrete olan ürik asitin %75'i idrar ile atılıma uğrar(9). Kalanın büyük bir yüzdesi bakteriyel enzimler tarafından alantoin ve diğer bileşiklere yıkıldığı gastrointestinal kanala sekrete olur(101). Böbrek yetmezliği olanlarda gastrointestinal atılım daha belirgindir(102).

Ürik asidin renal atılımı kompleks olup dört ardışık basamağı kapsar:

- a) Glomerüler filtrasyon
- b) Proksimal tüplerde %98-100 geri emilim
- c) Proksimal tüplerin distalinden sekresyon
- d) Distal tüplerde daha ileri reabsorpsiyon

Ürik asidin net üriner eksresyonu filtre olan miktarın %6-12'si kadardır(96,102). İtrah edilen uratın tamamı tübüler sekresyon yoluyla atılandır(103).

Endotel, metabolizma için gerekli bir çok maddenin sentez ve sekresyonundan sorumlu bir yapıdır. Endotel; vasküler tonustan, inflamasyondan lipit metabolizmasından, angiogenesis ve arteriogenesis, arteriyel damar duvarındaki kapiller subendotelyal matrix remodellinginden, koagülasyon ve fibrinolitik sistemin pek çok görevi

bulunmaktadır. Endotelyal nitrik oksit sentaz enzimi ve onun ürünü olan endotel nitrik oksit endotelin bu biyolojik aktivitelerini düzenler. Bu enzim sistemi endotel hücreleri ve intimal interstisyumun normal fonksiyonunun en önemlisidir. Bu enzim sistemi ayrıldığında endotel; protektif ve antioksidan olan endotel nitrik oksit yerine süperoksit ve ROS oluşumuna neden olur. Redox stres, nükleer transkripsiyon faktörünü (NF- kappaB) aktive ederek damar duvarında inflamasyonu başlatır(5,104,105). Serum ÜA artışı arteriyel damar duvarı ve kapiler interstisyumunda inflamasyon ve remodelling oluşturabilen bir marker olarak high sensitive C-reaktive protein kadar benzer prediktif etkilere sahiptir(106). Ürik asitin NF-kappaB faktör ve monosit kemotrankt protein (MCP-1) indüklediği biliniyor(107).

2.3.2. Ürik Asit'in Klinik Etkisi

Ürik Asit birçok hastalıkta risk faktörü olarak da suçlanmış, ürik asit yüksekliği gut, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirilmiş, pro-oksidan özelliklerinin de bulunduğu belirtilmiştir. Ürik asit kendisine atfedilmiş antioksidan ve pro-oksidan özelliklerinin bir kısmını serbest radikaller üzerinden göstermektedir(16,17). Ürik asit ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki en az yüzyıldır biliniyor. 1951 'de yapılan bir çalışmada kalp hastalığı olanların hiperürisemiye eğiliminin olduğu gösterilmiştir(108). Artan kanıtlar hiperüriseminin metabolik sendromda rol oynayabileceğini göstermektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar azalan ürik asit seviyelerinin metabolik sendromdan koruyucu etki yaptığını göstermiştir(22,109,110).

Hiperüriseminin metabolik sendroma nasıl neden olduğunu açıklamak için iki mekanizma öne sürülmüştür. İskelet kasına glikoz alımı kısmen endotel hücrelerinden insulin aracılı NO salınımı ve buna bağlı olarak kan akımının artmasına bağlıdır. Hiperüriseminin endotel fonksiyonlarını bozduğu ve NO düzeyini azalttığı bilinmektedir(111). Serum ÜA seviyelerindeki anormal artışlar (erkeklerde 6.5 veya 7.0 mg/dl ve kadında 6.0 mg/dl üzerindeki) arteriyel damar duvarında ve kapillerlerde multipl zararlı uyarılara neden olur. Bunu oksidatif redox stresi artırarak endotel disfonksiyonuna ve arteriyel kapiller damar duvarında remodellinge yol açarak yapmaktadır(5,112,113).

3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER:

Çalışmamıza Şubat-Nisan 2015 tarihlerinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 32-83 yaş arası Diyabetes Mellitus tanısı konulmuş, en az 1 yıldır Diyabetes Mellitus tedavisi almakta olan toplam 100 birey çalışmaya alındı. Serum 25-hidroksivitamin D(25(OH)D) düzeyi 20 ng/ml altında olan 50 birey alındı ve bu D hipovitaminöz grup, hasta grubu (Grup A) olarak tanımlandı. Serum 25-hidroksivitamin D(25(OH)D) 20 ng/ml üzerinde olan 50 birey alındı ve kontrol grubu (Grup B) olarak tanımlandı. Çalışma Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 18.02.2015 tarih ve 2.oturum, 208 sayılı izin alınmıştır.

Olguların çalışmaya dâhil olma kriterleri:

1. En az bir yıldır Tip 2 DM tanısı almış olup, Oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi alıyor olması
2. Serum 25-hidroksivitamin D düzeyini etkileyebilecek (Ca ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatörleri, antiepileptikler, steroidler) gibi preparat kullanmamak
3. Ürik asit ve 25-hidroksivitamin D (25(OH)D ve insülin metabolizmasını etkileyebilecek ek hastalığı (malignite, karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, kemik hastalıkları, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumları) olmamak, Tümör lizis sendromuna bağlı hiperürisemi olmaması
4. Aktif infeksiyonun olmaması, immunosupresif ilaç kullanmamış olmak, diüretik kullanmayan hastalar. Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit, Kollagen Doku Hastalığı, Çölyak veya diğer malabsorpsiyon ile seyreden hastalık, hipo-hipertiroidi, hipo-hiperparatiroidisi olmamak, hiperürisemi nedeniyle ilaç tedavisi almamak.

Olguların yaşları, ek hastalıkları ve ilaç bilgileri kaydedildi; Hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapılarak yaşları, diyabet süreleri, kullandıkları tedaviler, eşlik eden hastalıklar not edildi. Kan basıncı ölçümü hastalar poliklinikte 10 dakika dinlendirildikten sonra yapıldı. Boy ve kiloları ölçüldü. Tüm olguların sabah açlık kanları test edilmek üzere alındı.

Ölçümler:

Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı.

Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak Bt pro 2401 cihazı ile bakıldı.

Serum Glukoz düzeyleri; Hekzokinaz enzimatik referans yöntemi ile tayin edildi. Ölçümde normal sınırlar 82-115 mg/dL referans aralığındaydı.

Serum HbA1c immunoturbidimetrik inhibisyon yöntemi ile tayin edildi. Ölçümde normal sınırlar % 4,8-5,9 referans aralığındaydı.

Serum Ürik Asit düzeyleri, Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi. Ölçümde normal sınırlar 2,4 - 5,7 mg/dL referans aralığındaydı.

Serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi. Ölçümde 0-20 ng/mL eksiklik olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz:

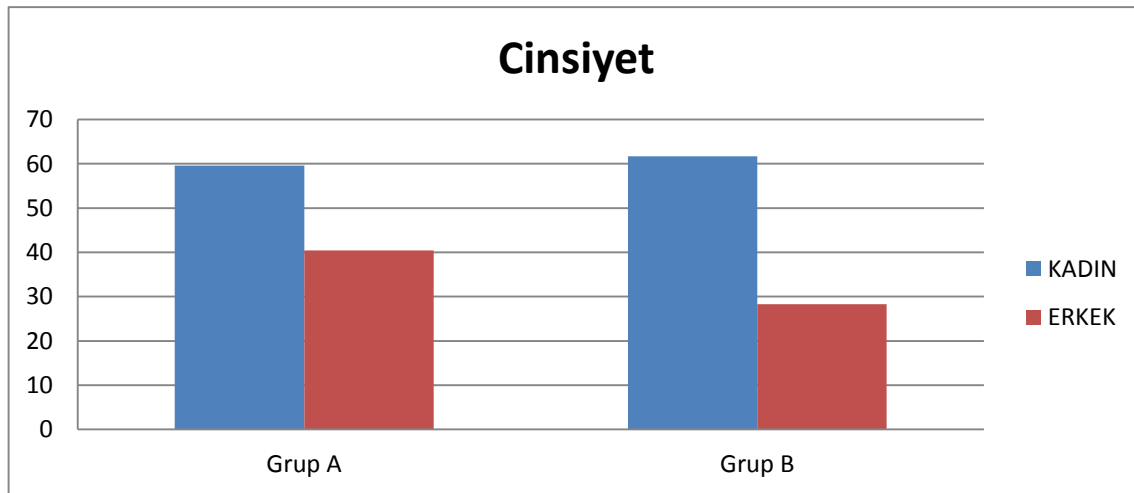
İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Değişkenlerin normal dağılım Kolmogorov smirnov, varyans eşitliği ise levene testi ile test edildi. Verilerin normal dağılım göstermesi sebebiyle tüm analizler parametrik testlerle yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm) standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için bağımsız grup t testi, kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. D vitaminin ve ürik asit seviyeleri arasında olan korelasyon için vücut kitle indexine göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 100 birey alınmıştır. Bireylerin tamamı en az bir yıldır DM Tip 2 tanısı almış olan hastalardır. Bireylerin 50 tanesi serum 25-hidroksivitamin D(25(OH)D) düzeyi 20 ng/ml' nin altında olanlar hasta grubu (grup A), 50 tanesi serum 25-hidroksivitamin D(25(OH)D) düzeyi 20 ng/ml' nin üzerinde olanlar kontrol grubu (grup B) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların minimum yaşı 32, maximum yaşı 83 idi.

Tablo 4. Grupların klinik karakteristik özellikleri

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
Yaş(yıl)	61,94 (±11,14)	57,96(±10,64)	0,064
Erkek Cinsiye(n-%)	21(%40,4)	15(%28,3)	0,922
HbA1c	7,69(±1,88)	7,60(±1,53)	0,797
Dm süresi (yıl)	8,13(±4,48)	6,74(±4,94)	0,132
VKİ	31,33(±4,28)	27,52(%3,86)	<0,001
D VİT.	10,06(±3,73)	35,43(±15,00)	<0,001
Ü.ASİT	6,82 (±1,09)	4,61(±0,856)	<0,001
GLUKOZ	164,62(±62,32)	141,04(±38,67)	0,022

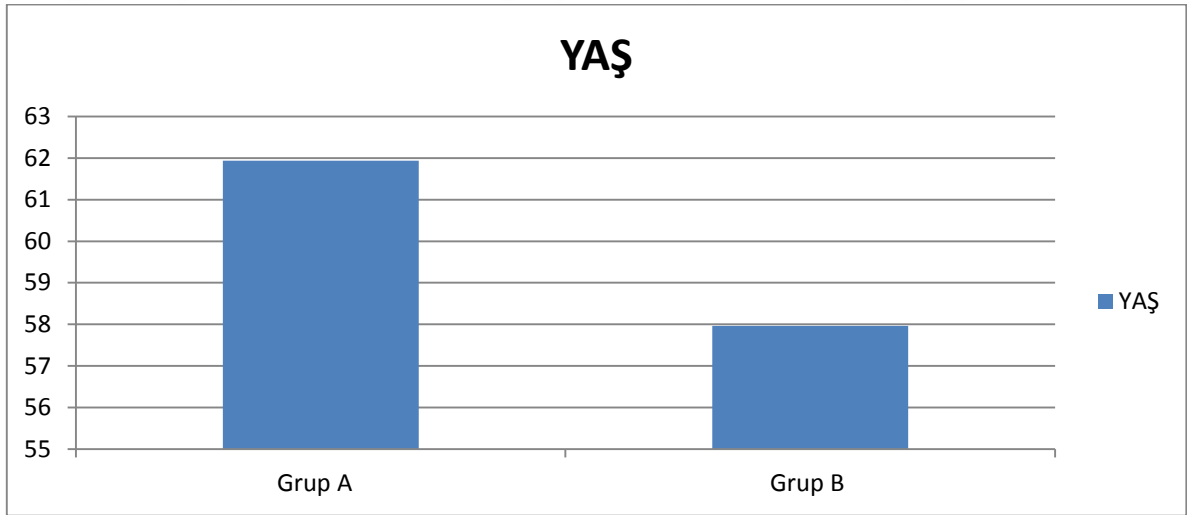


Şekil 3. Grupların cinsiyet dağılımı

Tablo 5. Grupların cinsiyet dağılımı

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
Erkek Cinsiyet (n-%)	21(%40,4)	15(%28,3)	0,922

Grup A ‘daki bireylerin 21 ‘ i erkek (%40,4), 29 tanesi kadın (%59,6) dı. Grup B ‘deki 15’i erkek (%28,3) 35’i kadın (%61,7) olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur(p =0,922).

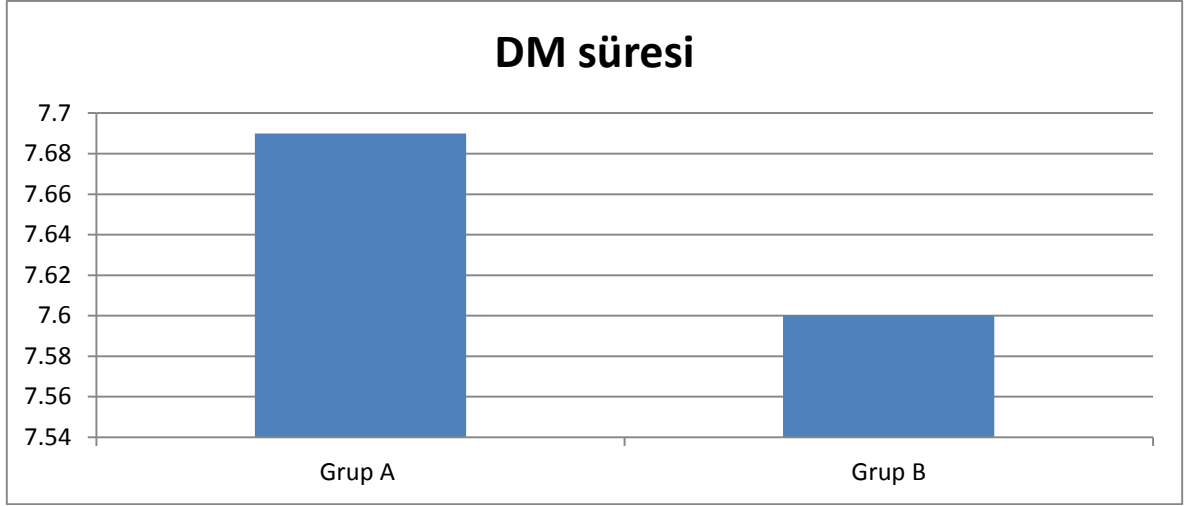


Şekil 4. Grupların yaş ortalaması(yıl)

Tablo 6. Grupların yaş ortalaması(yıl)

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
Yaş(yıl)	61,94 (±11,14)	57,96(±10,64)	0,064

Grup A ‘daki bireylerin yaş ortalaması 61,94 (±11,14), Grup B ‘deki bireylerin yaş ortalaması 57,96 (±10,64) olarak bulundu. Grup A ‘daki bireylerin yaş ortalaması yıl olarak, Grup B ‘deki bireylerin yaş ortalamasından yüksek çıkmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p =0,064).

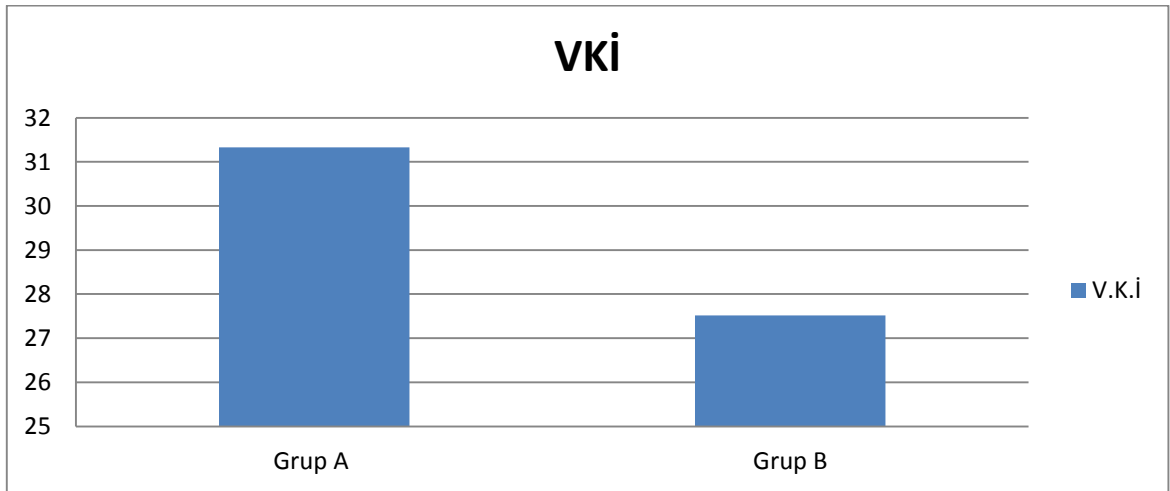


Şekil 5. Grupların DM süresi (yıl)

Tablo 7. Grupların DM süresi (yıl)

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
Dm süresi (yıl)	8,13(±4,48)	6,74(±4,94)	0,132

Grup A 'daki bireylerin DM süresi yıl olarak 8,13(±4,48) , Grup B 'deki bireylerin DM süresi yıl olarak 6,74(±4,94) bulundu. Grup A 'daki bireylerin DM süresi yıl olarak Grup B 'deki bireylerin yüksek çıkmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p =0,132)

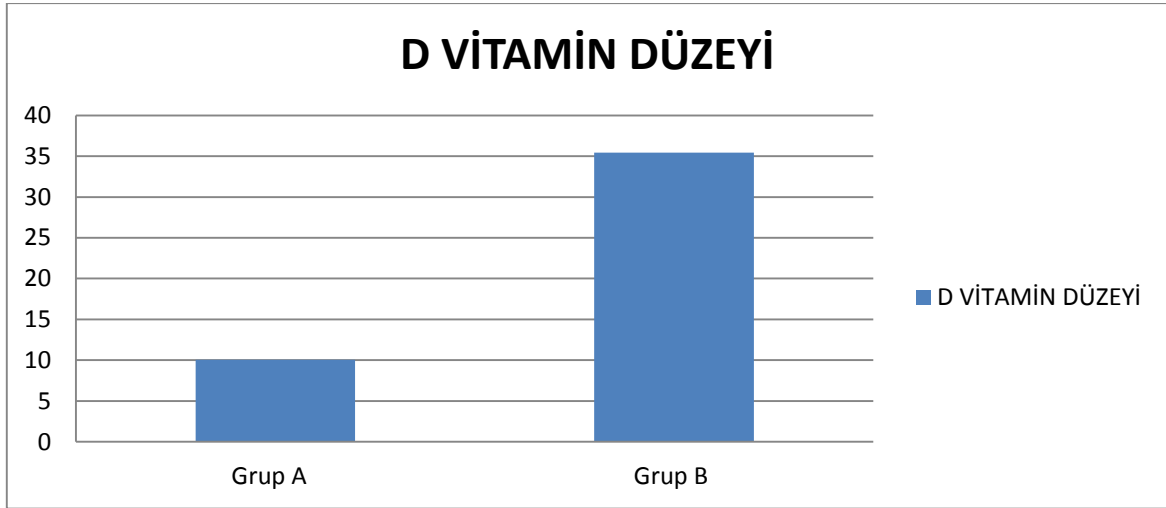


Şekil 6. Grupların antropometrik ölçümleri (kg/m²)

Tablo 8. Grupların antropometrik ölçümleri (kg/m²)

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
VKİ	31,33(±4,28)	27,52(±3,86)	<0,001

Grup A 'daki bireylerin VKİ 31,33(±4,28) , Grup B 'deki bireylerin VKİ 27,52(±3,86) bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**p<0.001**).

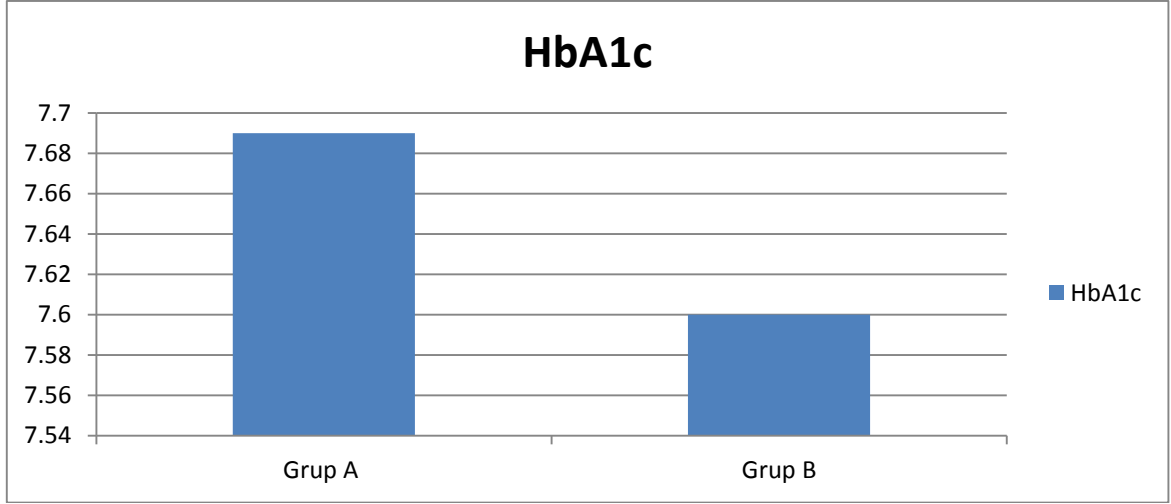


Şekil 7. Grupların D vitamin düzeyi(ng/ml)

Tablo 9. Grupların D vitamin düzeyi(ng/ml)

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
DVİT.	10,06(±3,73)	35,43(±15,00)	<0,001

Grup A 'daki bireylerin serum (25(OH)D) düzeyi 10,06(±3,73) ng/ml, Grup B 'deki bireylerin serum (25(OH)D) düzeyi 35,43(±15,00) ng/ml bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(**p<0.001**).

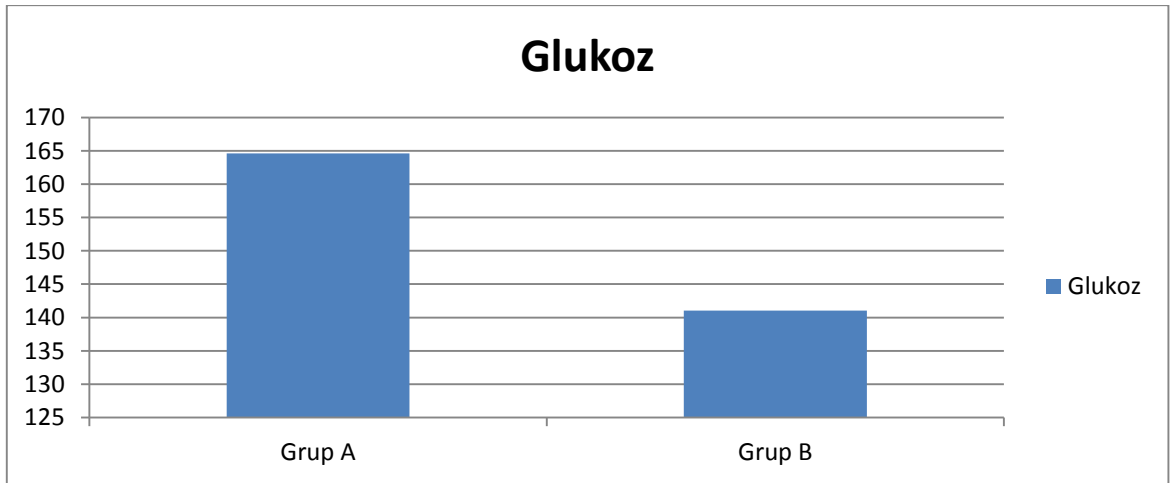


Şekil 8. Grupların HbA1c düzeyi (%)

Tablo 10. Grupların HbA1c düzeyi (%)

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
HbA1c	7,69(±1,88)	7,60(±1,53)	0,797

Grup A 'daki bireylerin HbA1c 'si 7,69(±1,88) , Grup B 'deki bireylerin HbA1c'si 7,60(±1,53) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur(p = 0,797).

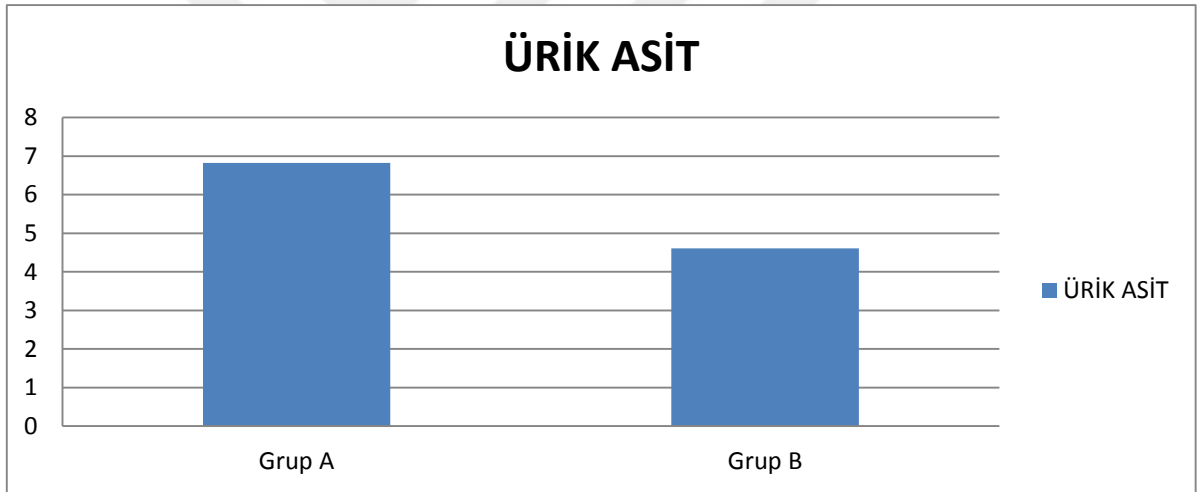


Şekil 9. Grupların serum açlık glukoz düzeyi (mg/dl)

Tablo 11. Grupların serum açlık glukoz düzeyi (mg/dl)

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
GLUKOZ	164,62(±62,32)	141,04(±38,67)	0,022

Grup A 'daki bireylerin serum açlık Glukoz düzeyi 164,62 (±62,32) mg/dl , Grup B 'deki bireylerin serum açlık Glukoz düzeyi 141,04(±38,67) mg/dl bulundu . Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,022).

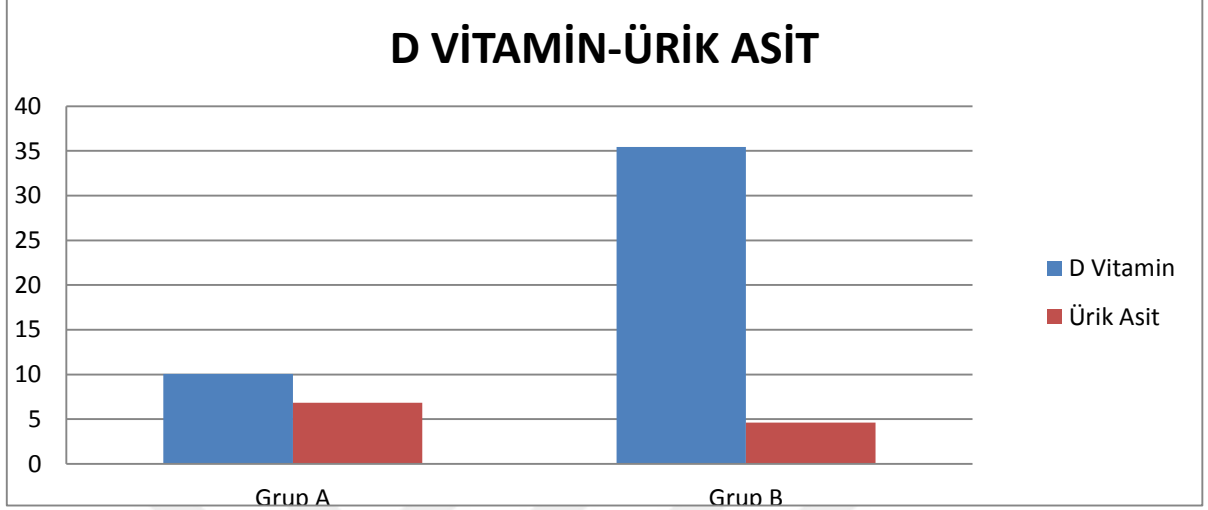


Şekil 10. Grupların serum ürik asit düzeyi(mg/dl)

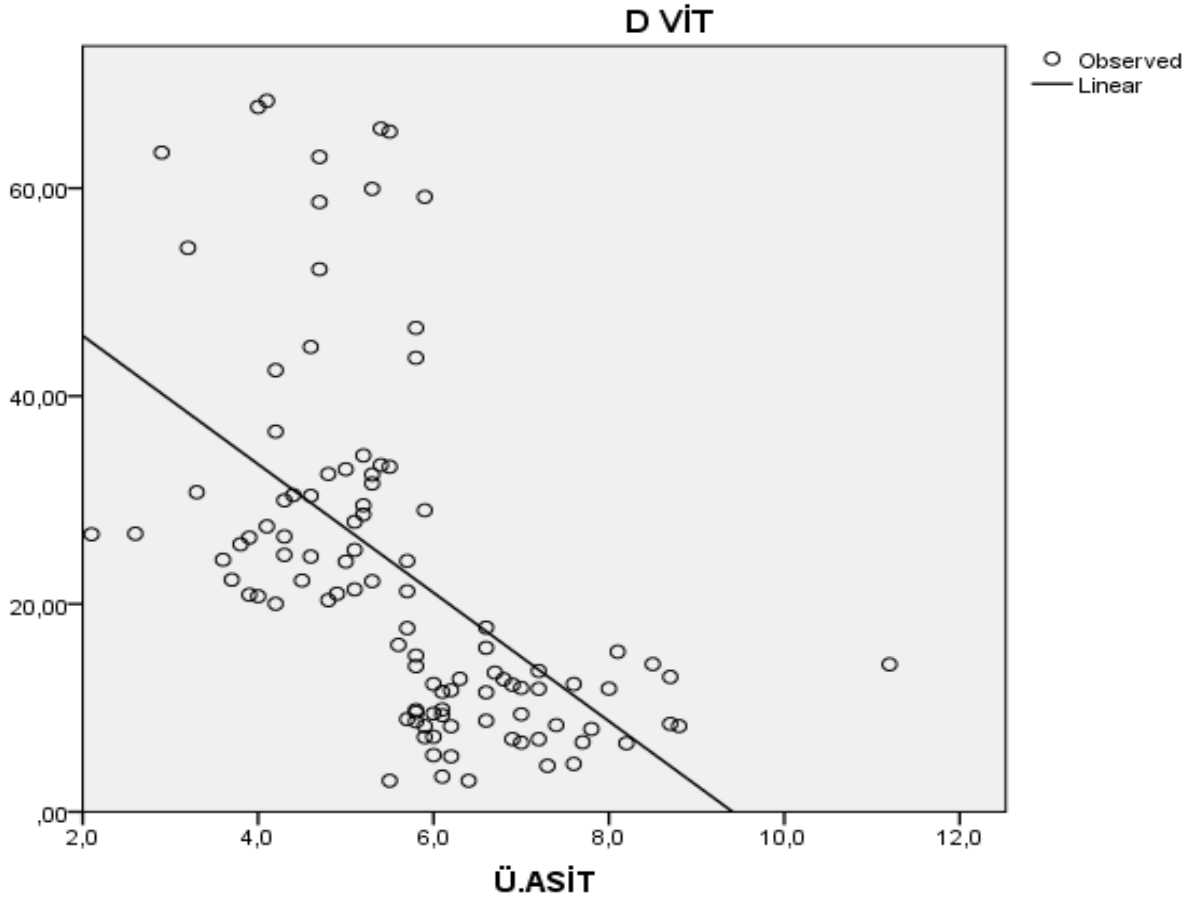
Tablo 12. Grupların serum ürik asit düzeyi(mg/dl)

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri
Ü.ASİT	6,82 (±1,09)	4,61(±0,856)	<0,001

Grup A 'daki bireylerin serum Ürik Asit düzeyi 6,82 (\pm 1,09) mg/dl, Grup B 'deki bireylerin serum Ürik Asit düzeyi 4,61(\pm 0,856) mg/dl bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.001$).



Şekil 11. Grupların D vitamini-ürük asit karşılaştırma değerlerinin grafikte gösterimi



Şekil 12. Grupların serum ürik asit ve D vitamin düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 13. Grupların serum ürik asit ve D vitamini düzeyi

Değişken	Grup A (n=50) ORT±SS	Grup B (n=50) ORT±SS	P değeri	R değeri
D VİT. (ng/ml)	10,06(±3,73)	35,43(±15,00)	<0,001	-0,488
Ü.ASİT (mg/dl)	6,82 (±1,09)	4,61(±0,856)	<0,001	

Grup A ve Grup B arasında ortalama D vitamini düzeyi ve ürik asit parametreleri arasında ilişkiyi incelerken vücut kitle indeksine bağlı etkiyi ortadan kaldırmak için D vitamini düzeyi ve ürik asit parametreleri arasında vücut kitle indeksine göre düzeltilmiş kısmi korelasyon analizi uygulandı. Neticede D vitamini düzeyi ve ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi(**R= -0,488, p<0,001**).

5. TARTIŞMA

Kentsel yaşam ve beslenme tarzının artmasına paralel olarak DM' un insidansı ve prevansı hızla artış göstermektedir. Diyabetes Mellitus' un etiyopatogenezinde insülin direnci ve pankreas beta hücre disfonksiyonu ile karakterize, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş kronik bir hastalıktır. Etiyolojisinde kuvvetli bir genetik birliktelik bulunmakta olup, ancak bu poligenetik olup tam olarak netlik kazandırılmamıştır(30). Tip 2 DM prevalansı yaşanan coğrafi bölgeye göre, kentsel veya kırsal yaşam şekline göre çok farklı derecelerde değişkenlik göstermektedir. Kentsel yaşam ve beslenme tarzı olan bireylerde tip 2 diyabet görülme sıklığı daha yüksektir (30,31). Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında DM sıklığının % 13,7 olarak bulunmuştur(3).DM'un etiyolojisindeki risk faktörlerinin belirlenmesi ve komplikasyonlarının engellenmesi için daha geniş çapta araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda DM gelişiminde insülin kadar diğer hormonlarında etiyolojide rol oynadığını gösteren birçok çalışma yayımlanmıştır. D vitamini bir çok hastalığın önlenmesinde ve ilerlemesinin engellenmesinde etkisini varlığını tespit etmek için çok merkezli geniş çalışmalar yapılmıştır. D vitaminin eksikliği bulunanlarda vitamin D replasmanın DM'un gelişimine engellediği veya diyabetin komplikasyonlarının engellenmesi literatürde tamamen aydınlatılmamış, ancak bu konuda bir çok çalışma yapılmaktadır. Tip 2 DM hastalığının etiyolojisinde vitamin D reseptörü (VDR)'nün polimorfizmini etken olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Son yıllarda yapılan araştırmalarda vitamin D reseptörü (VDR) bir çok dokuda (ince bağırsak, Hipofiz, Kalın bağırsak, Nöron, Kas, Plasenta, Osteoblast, Deri fibroblastları, Distal renal tubulus, Kıkırdak, Paratiroid, Karaciğer, Pankreas, Prostat, Epiderm, Yumurtalık, Monosit (dolaşan), Keratonosit, B hücresi (transforme), Endotel (aort) ,T hücresi (aktive),Mide (endokrin hücreler) bulunmaktadır(88). DM, birçok kanser çeşidi, enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar, osteoporoz, inflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz, kalp hastalıkları, romatoid artrit gibi birçok hastalıkta D vitaminin etkinliği birçok araştırmada saptanmıştır(8,9). D vitamini barsak, böbrek ve paratiroid bezlerinin organizasyonu ile kemik metabolizmasını etkiler ve primer görevi vücudumuzda kalsiyum ve fosfor metabolizmasını regüle etmektir.(82).

D Vitaminin, immün modülatör ve antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. KVS'de antihipertansif, renoprotektif, antidiyabetik, antiinflamatuvar, antioksidan eklilidir. Vasküler yapı üzerine D vitaminin etkilerini antiarterosklerotik, endotel fonksiyonlarının iyileşmesi, vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu şeklinde olumlu etkileri saptanmıştır(114). Vitamin D'nin antiarterosklerotik etkilerini makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi, vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun down regülasyonu, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonu ile olmaktadır(115). Aktif vitamin D, pek çok inflamatuvar sitokinin (IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α , TNF- β) üretimini azalttığı bildirilmiştir(13). Kemik morfojenetik protein-2 ekspresyonunu inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu önleyebilir(115-117). Yapılan çalışmalarda aktif D vitamini proliferasyon ve immunglobulin üretimini azaltığını gözlemlemişler(118).

Pankreas beta hücrelerinde ve vücudun farklı hücrelerinde; aktif T ve B lenfositlerinde, makrofajlarda dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler gibi immün sistemde D vitamini reseptörleri (VDR), bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(11,12). Maestro B ve arkadaşları, insan insülin reseptör gen aktivasyonunun 1,25(OH)₂D tarafından aktif hale getirildiğini saptamışlar ve insan insülin gen promoter bölgesinde Vitamin D yanıt elementi (VDYE) yapısını bulmuşlar ve vitamin D'nin nasıl etki ettiğini kanıtlamışlardır(119). Ayrıca D vitamini doğrudan insan insülin reseptör gen transkripsiyonu ve peroksizom proliferator aktivator reseptörünü (PPAR- α) aktive ederek insülin reseptör ekspresyonunu uyarır ve invitro ortamda insülin bağımlı glukoz alışverişini arttırdığını gözlemlemişler(120-122). Pankreatik islet hücrelerinde hem VDR hem de vitamin D ilişkili kalsiyum bağımlı proteinler içermektedir(123). Yapılan bir çalışmada VDR Tag1 polimorfizmi insülin salımını ile ilgili olduğunu saptamışlar(124). Başka bir çalışmada ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin rezistansı ve glukoz intoleransı ile birlikteliği olduğu gösterilmiştir(125). Yapılan çalışmalarda immün sistem hücreleri ile tetiklenen inflamasyonun insülin direnci ve tip 2 diyabetle alakalı olduğu ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında vitamin D düşüklüğü olan diyabet hastalarının C-Reaktif Protein, fibrinojen ve HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış(126). Bland R ve arkadaşları beta hücrelerinde 25-hidroksivitamin D₃ ve 1 α - hidroksilaz ekspresyonunu saptamışlar(127). D vitamininin ayrıca proinsulinden insülin oluşumunda da etkin olduğunu saptanmış(128).

Pankreas beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin bulunmaktadır. Kalbindin ekspresyonunun pankreas beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünü engellediği gözlemlenmiştir(129). D vitamini ile insülin rezistansı arasındaki birliktelik incelenmiş, yaşla birlikte insülin duyarlılığı olan iskelet kasi ve yağ dokusundaki VDR ekspresyonun azaldığı ve insulindir enci oluşumunda etkili olduğunu gözlemlemişler(130-133). Bunu D vitaminin hücre içi kalsiyum aracılığıyla olan etkisine bağlanmıştır(134). Beaulieu C ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise glukozun uyardığı insülin salınımının vitamin D düşüklüğü olan hayvanlarda eğer kalsiyum seviyeside düşükse, insülin salınımında daha az olduğu olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak Vitamin D'nin insülin salınımındaki uyarıcı etkileri kalsiyum düzeyleri yeterli bulunduğunda en etkin olmaktadır. Bu nedenle glukozun uyardığı insülin salınımı Vitamin D'nin eksikliğinin giderilmesiyle olmakta fakat bunun en iyi şekilde olması için serum kalsiyum seviyesinin rölatif yüksek olması gerektiği savunulmaktadır(135). Yapılan başka bir çalışmalarda insülinin kas ve yağ hücresinde aktif görev yapabilmesi için kalsiyumun ortamda bulunması gerektiği gösterilmiştir. D hipovitaminözü olan ratlarda tek doz subkutanöz D vitamin yapılmış, glukoz toleransında ve insülin salınımında önemli düzelmeler olduğu saptanmış(136). Vitamin D'nin serum glukoz düzeyine bağımlı insülin salınımında yararlı etkileri normal bireylerde saptanmış ancak bu etki Tip2 DM hastalarda saptanamamış(137). Bunun sebebini Tip 2 DM'lu hastalarda hücreiçi kalsiyum dengesini bozuk olduğundan bu etkinin oluşmadığı şeklinde açıklanmıştır(138,139). Zeitz ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan deneylerinde; VDR'ü bozuk olan farelerin, fonksiyonel VDR'ü olan farelere göre dolaşımdaki insülin seviyesinin daha düşük ve kan glukoz seviyesinde ise daha yüksek gözlemlenmiş. Vitamin D reseptörleri mutant olan farelerde pankreatik islet hücrelerinin kütlesi ve kompozisyonu korunmuş ve yeni beta hücre formasyonu düzeyinde farklılık görülmemiş. Bu sonuca göre vitamin D'nin insülin yapım ve salınımındaki etkilerinin kalsiyum bağımsız olduğunu düşündürmektedir(140).

Yapılan başka bir çalışmada; Vitamin D düşüklüğünden dolayı artan parathormon, insülin salınım disfonksiyonuna neden olduğunu vurgulamışlar. Bunu da; Vitamin D düşüklüğüne sekonder yükselen parathormonun paradoksal olarak intrasellüler kalsiyum düzeylerini yükseltmesi sonucu glukoz bağımlı insülin salınımında gerekli olan kalsiyum sinyal yollarının bozulması şeklinde açıklanmıştır(141). Hücre içi kalsiyum artışı ise, glikojen sentaz defosforilasyonu ve

GLUT-4 gibi postreseptor insulin bağlanmasını olumsuz etkilediği bilinmektedir(142,143). Başka bir çalışmada GLUT-4'ün hücre yüzeyinde tranlokasyonunun etkin bir şekilde çalışmasında vitamin D'nin ortamda bulunması gerektiği, hiperglisemik ortamda yağ hücrelerinde glukoz alımını ve kullanımını daha fazla olduğu gözlemlenmiş. Hiperglisemik ortamda hücrelerde GLUT-4 seviyesi azalmış, böylece hücreye glukoz girişide azalmış. D vitamini ile tedavi edilen hücrelerde tekrar GLUT-4 seviyesi yükselmiş. Hiperglisemik ortamdaki lipid hücrelerine bu kez D vitamini beraber insülin verilmiş, yağ hücrelerinde GLUT-4 düzeyini, her birinin ayrı ayrı verilmesinden daha fazla olduğu saptanmış. Bu nedenle vitamin D' nin diyabetiklerde insülin sensitivitesini arttırdığı söylenebilir(144).

Yapılan hayvan çalışmalarda yaşamın erken döneminde D vitamini desteği verilen grupta tip 1 DM oluşumun engellediği gösterilmiştir(145). Hypponen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, bir yaşından itibaren 2000 İÜ/gün D vitamini verilen bireyde tip 1 DM gelişme riskinin %80 azaldığını gözlemlemişler(146). Fuller ve arkadaşları, D vitamini almayan çocuklarla, D vitamini desteği alan çocuklar karşılaştırmış; bu iki grup 15 yaşına geldiğinde DM hastası olma ihtimali 3 kat fazla olduğunu göstermişlerdir(147). Pittas ve arkadaşları D hipovitaminözünün plazma glukoz tarafından uyarılan insülin salımını bozduğunu iddaa etmişler, 314 bireyi 3 yıl gözlemlemişler, bir gruba 500 mg elementer kalsiyum ve 700 IU D vitamini, diğer gruba plasebo verilmiş, çalışma sonucunda bozulmuş açlık plazma glukozu olan kişilerde kalsiyum ve vitamin D verilen grupta insülin salınım disfonksiyonun daha yavaş geliştiğini, ancak plazma glukozu normal olan bireylerde ise bu etkinin plaseboyla karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık saptanmamış(148).

Adelosalarda yapılan NHANES çalışmasında yaşları 12-19 olan 357 birey çalışmaya dahil edilmiş. D hipovitaminözünün, hiperglisemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom ile olan beraberliğe dikkat çekmişler. Bireyler serum vitamin D düzeyine göre düzeyi 15 ng/ml'den düşük olan grubla 26 ng/ml'in üzerinde bulunan grup karşılaştırılmış hipertansiyon, metabolik sendrom ve hiperglisemi, D hipovitaminöz olan grupta 2-4 kat daha fazla olduğu saptanmış(149). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan glukozu ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış, D vitamini seviyesindeki düşüklük ile

DM tip 2 arasında kuvvetli bir birliktelik olduğunu belirtmişlerdir(150). Baynes ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada nondiyabetik bireyde açlık kan şekeri ile serum vitamin D seviyesi arasındaki ilişki incelenmiş, artmış açlık kan şekeri ile düşük D vitamin seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlar(151). Buna karşın Avusturalya 'da yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 55 ve D vitamin düzeyi < 15 ng/dl olan bireyler çalışma alınmış, çalışma öncesi gerekli tetkikler yapılmış sonrasında bireylere D vitamini replasmanı yapılmış, çalışma öncesi ve sonrası insülin duyarlılığı ve glukoz toleransında herhangi bir değişkenlik saptanmamış(152).

Biz de çalışmamızda serum açlık glukozu ve D vitamin düzeyi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde yapılan çalışmalara benzer şekilde sonuçlar elde ettik. D Vitamin düzeyi (10,06(±3,73) ng/ml) düşük olan Grup A'nın serum açlık glukoz düzeyi 164,62 (±62,32) mg/dl, D Vitamin düzeyi (35,43(±15,00) ng/ml) normal olan Grup B'nin serum açlık glukoz düzeyi 141,04(±38,67) mg/dl idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı(**p=0,022**).

VKİ ile vitamin D düzeyi arasındaki birliktelik birçok çalışmada da irdelenmiş. Morbid obez ve D hipovitaminözu birlikteliği araştırılmış. Şu şekilde hipotezler öne sürülmüş; şişman insanların güneş ışınlarından az faydalandığı, dışarıdan yetersiz D vitamin alımı, lipid dokularının D vitaminini birikmesi, şeklinde kandaki seviyesinin düşüklüğün nedenleri açıklanmaya çalışılmıştır(153). Yapılan hayvan çalışmalarında vitamin D reseptörleri olmayan farelerde total lipid kitlesinde azalma, serum leptin düzeyinde azalma ve enerji harcamasında artış olduğu saptanmıştır. Bu farklılıkların yaş ile alakasız olduğunu, uncoupling protein-1 (UCP-1) gen ekspresyonunda artış ve yağsız fenotip eşlik etmiştir(154-156). D hipovitaminözünün Obezite, DM ve metabolik sendrom arasındaki birliktelik yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu birliktelik şu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır; Hayvan deneylerinde vitamin D'nin insülin üretimi ve salınımında etkili olduğunun gösterilmesi, ayrıca lipid hücrelerinde VDR ekspresyonunun gösterilmesi ve Vitamin D'nin lipofilik olması ve lipid hücrelerinde depolanması, son olarak geniş kohort çalışmalarında artan vücut yağı oranı ve VKİ ile vitamin D seviyesi arasında negatif bir birliktelik olduğunun saptanması şeklinde açıklanmıştır. D vitamininin invitro olarak pankreas beta hücrelerinde ve hayvan çalışmalarında kalsiyum metabolizmasını düzenlendiği gösterilmiştir. Öte yandan D vitamininin lipid hücrelerinde

hücreiçi iyonize kalsiyum sinyalizasyonunu düzenlediğine dair, uncoupling protein-2 (UCP-2) proteinini inhibe ederek lipolizi azalttığı ve lipogenezi arttırdığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur(157).

NHANES III çalışmasında, vitamin D düşüklüğünde değişik populasyonlarda metabolik sendrom prevalansının yüksek bulunduğu saptanmıştır(158). Birçok çalışmada morbid obez bireylerin D vitamin seviyesi düşük bulunmuş ve bunun sebebinin D vitaminin yağlı dokuda depolanmasından dolayı olduğu şeklinde açıklamışlar. Obez bireylerde abdominal yağ dokusunda D vitamin seviyesine ölçülmüş 4-400 ng/gr olarak ölçüldüğünü belirtmişlerdir(89,90,145). Obez çocuk ve adolesanlarda yapılan bir çalışmada D vitamini düşüklüğüyle adiposite, insülin duyarlılığı birlikteliği araştırılmış, D vitamini düşüklüğü olan vakalarda VKİ, D vitamin seviyesi normal olanlara göre yüksek bulunmuştur(159). Hidayat R ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaşlı DM' lu bireyle, DM'lu olmayan bireyler arasında VKİ ile D vitamin seviyesi arasında negatif korelasyon bulunmuş, ancak Tip 2 DM arasında anlamlı bir birliktelik saptanmamış(160). Scragg ve arkadaşlarının yapmış olduğu kesitsel bir çalışmada 2.766 beyaz ve 1726 Meksika kökenli Amerikalı 40-74 yaşları arasında bir popülasyon değerlendirilmiş, Meksika kökenli Amerikalı'larda D vitamini düzeyleri ile tip 2 DM birlikteliği ve insülin direnci arasında negatif yönlü korelasyon saptanmış. Fakat Afrika kökenli Amerikalı'larda insülin direnciyle ile serum 25(OH)D düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamış. Bunun beyazlarla kıyaslandığında siyahlarda 25(OH)D, Parathormon veya kalsiyuma karşı azalmış sensivite şeklinde yorumlanmıştır(161). Afrika kökenli Obez Amerikalı adolesanlarda düşük 25(OH)D düzeyleri; düşük adiponektin düzeyleri, yağlanma artışı, obezite ve insülin direnci ile korele bulunmuştur(162).

Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da D vitamin düzeyi (10,06(±3,73) ng/ml) düşük olan Grup A'nın VKİ 31,33(±4,28) kg/m², D vitamin düzeyi(35,43(±15,00) ng/ml) normal olan Grup B'nin, VKİ 27,52(±3,86) kg/m² idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır(**p<0.001**).

Yapılan bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif, HbA1c düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır(158). Ancak Marco Jannera ve arkadaşları Tip1 DM tanısı almış 130 bireyin katıldığı çalışmada D vitamin eksikliği

olan 78 hastada HbA1c düzeyini % 8.2, D vitamini yetersizliği olan 34 hastada HbA1c düzeyini % 7.9, D vitamini düzeyini normal değerde olan 17 hastada HbA1c düzeyini % 8,1 olarak bulmuşlardır. D vitamini düzeyi ile HbA1c arasında herhangi birliktelik saptanmamış(163). Yapılan insülin direnci ve tip 2 diyabetli bireyler sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında vitamin D düşüklüğü olan diyabetli hastalarının C-Reaktif Protein, fibrinojen ve HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış(126).

Rajpathak ve arkadaşlarının mart 2012 de yayınlanan metaanalizinde 15 çalışma değerlendirilmiş bütün çalışmalarda Vitamin D tedavisi verilen grupta plasebo karşılaştırıldığında açlık kan glukozu, HbA1c veya insülin direncinde iyileşme saptanmamış. DM veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda metaanalizde açlık kan glukozunda ve insülin direncinde az bir iyileşme saptanmış. DM hastalarda HbA1c üzerine etki saptanmamış, normal açlık kan glukozu olan hastaların sonuçlarında hiçbir değişiklik saptanmamış. Mikrovasküler ve makrovasküler olayların önlenmesinde şu an için yeterli bir sonuç bulunamamış. İki yeni çalışmada vitamin D ile tedavi edilen hastalarda yeni diyabet vakasının ortaya çıkışının engellenemediği gösterilmiş. Vitamin D tedavisi belki tip 2 diyabet ile birlikte olan metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların iyileştirilmesinde faydalı olabileceği söylenmiş(164).

Bizim çalışmamızda D Vitamini düzeyi (10,06(±3,73) ng/ml) düşük olan Grup A'nın HbA1c 'si % 7,69(±1,88) , D vitamin düzeyi(35,43(±15,00) ng/ml) normal olan Grup B'nin HbA1c'si %7,60(±1,53) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(**p=0,797**). Çalışmamızda açlık glukoz seviyesinin, D vitamin seviyesi ile negatif birlikteliğinin olması, fakat HbA1c herhangi bir birlikteliğinin olmamasını, çalışma gruplarımızdaki birey sayılarının az olması ve açlık plazma glukozunun yüksek olmamasıyla açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda yüksek düzeydeki HbA1c'ye açlık glukozunun etkisi daha çok artar. Fakat HbA1c değeri normal sınırlardaysa tokluk glukozunun etkisi daha ön planda olmasıyla açıklanabilir(32)

Ürik asit, hücre nükleer materyalin parçalanması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ürik asit kaynağı endojen ve eksojen kaynaklı olabilir(15). Serum ürik asit düzeyleri coğrafi bölgeler, etnik gruplar ve cinsiyetler arasında farklılıklar göstermektedir. Ürik asitin aterosklerotik

proçesin erken safhalarında bir antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir(165). Ürik Asit yüksekliği gut, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirilmiş, prooksidan özelliklerinin de olduğu saptanmış, prooksidan özelliklerinin bir kısmını serbest radikaller tarafından yaptığı saptanmıştır(16).

Endotel, metabolizma için gerekli birçok biyolojik aktif molekülün sentez ve sekresyonundan sorumlu bir yapıdır. Endotel; vasküler tonustan, inflamasyondan, lipit metabolizmasında, anjiogenezis ve arteriogenezisten, arteryel damar duvarındaki kapiller subendotelyal matrix remodellinginden, koagulasyon ve fibrinolizisin modülasyonundan sorumludur. Serum ÜA düzeyindeki anormal yüksek değerler (erkeklerde 6.5 veya 7.0 mg/dl ve kadında 6.0 mg/dl üzerideki) arteryel vasküler endotelinde ve kapillerlerde multipl zararlı uyarılar oluşturur. Bunu oksidatif redox stresi artırarak endotel disfonksiyonuna ve arteryel kapiller damar duvarında remodellinge yol açarak yapar(5,112,113). Serum ÜA seviyelerindeki yükselmeler Oksidatif-redox stresi tetiklemekte, bu redox stres diğer antioksidanların tüketimine neden olmaktadır. Tüklenen antioksidanların koruyucu etkisi ortadan kalktığında ürik asit prooksidan etkisiyle vasküler yapıya zarar vermektedir. Diğer taraftan Oksidatif-redox stres endotel nitrik oksiti (eNO) baskılar, endotel bağımlı vazodilatasyonu engeller. Bunu kompanse etmek için Endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimini artırır, sonuç olarak süperoksit reaktif oksijen radikalleri oluşumuna neden olur. Bu mekanizma diyabet ve konjestif kalp yetmezliğinde de bulunmaktadır(5,18,19).

Ürik asit yüksekliğinin kendisinde hiperglisemiye neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İskelet kasının glukoz alımı, insülin aracılı endotelden NO salınımı sonrasında oluşan vazodilatasyon sonucu kan akımı artmakta buda hücre içine glukoz alımını artırmaktadır. Hiperüriseminin endotel fonksiyonlarını bozduğu ve NO düzeyini azalttığından dolayı metabolik sendroma yatkınlık oluşurmaktadır(111). Glukoz yüksekliğinde hiperürisemiye neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. TEKHARF 2003 çalışmasında serum ÜA seviyeleri her iki cinste de trigliserid ve açlık insülini ile korelasyon anlamlı bulunmuş. İnsülin direnci olmayan ancak insüline hassas mekanizmalarla glukoz metabolizması sırasında glikolitik ara maddelerin pentoz fosfat yoluna yönelmesi sonucunda, hiperürisemi gelişmesi şeklinde açıklanmıştır(166).

Yapılan çalışmalarda da diyabetli kişilerde serum ürik asit düzeyinin artmış olduğu bildirilmiştir (167,168). Bu bilgiye zıt olarak bazı çalışmalarda diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeylerinin sağlıklı kişilerden daha düşük olduğu yönünde raporlarda yer almaktadır (169,170). Glukotoksisite de vasküler endotelyumu üzerinde redox stresin oluşmasına neden olur. Hiperglisemi oksidatif stresi ve redüktif stresi indükler(5). DM' lu hastalarda yüksek düzeydeki ürik asit NO' i azalttığından oksijen radikalleri uzaklaştırılmaz. Ayrıca yüksek düzeydeki ürik asit ksantin oksidaz (XO) aktivitesini arttırarak serbest radikallerin oluşumuna neden olur(21). Bu olaylar sonucu endotel disfonksiyonu gelişmekte ve DM' lu hastalarda komplikasyonlarının daha hızlı ve daha agresif seyretmesine neden olmaktadır.

DM'un mortalite ve morbiditesinde en önemli problem makrovasküler ve mikrovasküler hasara bağlı olarak gelişen organ disfonksiyonudur(4). Serum ürik asit düzeyinin düşürülmesinin, hipertansiyon, hiperinsülinemi, obezite ve hiperlipidemide düzelmeye sağladığı bildirilmiştir(22). NHANES I çalışmasında 5926 kişi çalışmaya dahil edilmiş, diyabet ve ürik asit birlikteliği değerlendirilmiştir. DM'lu kadınların serum ürik asit düzeyleri diyabeti bulunmayan gruba göre anlamlı birliktelik bulunmuş, erkeklerde ise anlamlı birliktelik saptanmamış(171). Tip 2 DM'lu bireylerde Bo ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hastaları ürik asit seviyesi düşük ve ürik asit seviyesi yüksek olarak gruplara ayırmış, yüksek ürik asit düzeyinin insülin direnci ve nefropatiyle ilişkili olduğunu saptamışlar(172). Büyük epidemiyolojik çalışmalarda Metablik Sendrom ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalarda araştırmacılar serum ürik asit konsantrasyonlarının; kan basıncı, bel-kalça oranı, VKİ, açlık glukozu, insülin, Trigliserid ile pozitif ilişkili ve HDL düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır(173-175). Rathmann ve ark. Tayvanlı yetişkinlerde yapmış oldukları bir çalışmada; Metablik Sendrom'lu olgularda TG, açlık glukozu, kan basıncı ve obeziteden bağımsız olarak hiperürisemi ve hiperinsülinemi arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir(176). Yoo ve ark. Kore'li 53,477 yetişkin bireyde, serum ürik asit konsantrasyonları ile insülin direnci, hipertansiyon, TG yüksekliği, açlık kan şekeri değerleri arasında anlamlı derecede pozitif ilişki; HDL düşüklüğü ile negatif yönde bir ilişki tesbit etmişlerdir (177). Prospektif bir izlem çalışmasında 40 yaş üzerindeki bireylerde serum ürik asit düzeyi ile tip 2 diabet insidansı arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir(178).

Chou ve arkadaşlarının Tayvan 'da diyabetli olmayan 7483 kişide yaptığı kesitsel epidemiyolojik çalışmada yüksek trigliserid, kan basıncı, obezite ve kan glukoz seviyesi açısından incelenmiş, her iki cinste hiperürisemi ile hiperinsülinemi arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir. Bu ilişki kadınlarda daha kuvvetli saptanmıştır(179). Faccini ve arkadaşları normal gönüllülerde ÜA klirensinin artmış insülin direnciyle orantılı olarak azaldığını ve bunun da serum ÜA konsantrasyonunda artmaya yol açtığını rapor etmişlerdir(180). Serum ÜA seviyesi yüksek olmayan 1312 japon erkek bireyi Nakanishi ve arkadaşları 8 yıl yaptıkları takiplerde, yüksek ürik asid (>7,5 mg/dL) düzeylerinin gelişmesini araştıran çalışmada multivariye analizde VKİ, trigliserid, HbA1c düzeyleri anlamlı bulunmuştur. Obezite, alkol alımı ve multimetabolik bozuklukların hiperürisemi için bağımsız öngörücü, olduğu sonucuna varılmıştır(181). Benzer bulgular 1743 Tayvanlı erkek üzerinde yapılan kesitsel çalışmada da elde edilmiştir. Ortalama ürik asit düzeylerinin $6,5 \pm 1,5$ mg/dL, kohortun ürik asit düzeylerinin 1/6' inin 8,0 mg/dL ve yüksek olan erkeklerde, multivariye regresyon analizi VKİ ile pozitif korelasyon sergileyen, ürik asit düzeyleri diyastolik kan basıncı, total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarıyla bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmuştur(182).

Serum ÜA artışı redox stres, nükleer transkripsiyon faktörünü (NF- kappaB) aktive ederek damar duvarında inflamasyonu başlatır(5,104,105).Serum ÜA artışı arteryel damar duvarı ve kapiler interstisyumunda inflamasyon ve remodelling oluşturabilen bir marker olarak high sensitive C-reaktive protein kadar benzer prediktif etkilere sahiptir(106). Ürik asitin NF-kappaB faktör ve monosit kemotrankt protein-1 (MCP-1) indüklediği biliniyor(107). Yapılan çalışmalarda immun sistem hücreleri ile tetkiklenen inflamasyonun insulün direnci ve tip 2 diyabetle alakalı olduğu ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında vitamin D düşüklüğü olan diyabet hastalarının C-Reaktif Protein, fibrinojen ve HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış(126).

D vitaminin vasküler yapı üzerine antiarterosklerotik, endotel fonksiyonlarının iyileşmesi, vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu şeklinde olumlu etkileri saptanmıştır(114). Vitamin D'nin antiarterosklerotik etkilerini makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi, vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun down regülasyonu, endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonu ile olmaktadır(115).

Yapılan çalışmalarda D vitamini, hiperüriseminin vasküler endotelinde prooksidan etkilerini engellediği gösterilmiş, ancak diğer taraftan yapılan hayvan deneylerinde, SÜA düzeyinin yüksekliğinde D vitamini düzeyini düşürdüğünü gösterilmiştir. Pürin derivelerinin aktif vitamin D sentezini baskıladığı, SÜA düzeyinin 1,1 mg/dl'den 4,2 mg/dl'e yükselmesinin aktif vitamin D düzeyini %42 azalttığı gösterilmiştir(183). Gut hastalığı bulunan ve sağlıklı kontrol grubunda SÜA, aktif vitamin D, 25(OH)D3 ve PTH düzeylerinin çalışıldığı diğer bir araştırmada; hasta grubunda aktif vitamin D seviyesi anlamlı olarak daha düşük ve SÜA düzeyinin daha yüksek olduğu; ürik asit düzeyi ile aktif vitamin D arasında anlamlı negatif bir ilişkinin bulunduğu; bir yıl süreli allopurinol veya benzbromaron kullanımı ile SÜA düzeyinin anlamlı düzeyde azaldığı ve aktif vitamin D düzeyinin arttığı gösterilmiştir. SÜA 1 α -hidroksilaz enzimini baskılaması ile alakalı olabileceğini iddaa etmişler(184). Kronik renal yetmezlikli olan hastalarda yapılan bir çalışmada da kısa süreli allopurinol kullanımının plazma 1,25(OH)2 D3 düzeyini anlamlı şekilde yükselttiği saptanmıştır (185). Diyabetik hastalarda D vitamini glukoz regülasyonunu sağlamakta, bu şekilde dolaylı olarak hiperürisemiye engellemekte, öte yandan hiperglisemi ve hiperüriseminin endotel hasarını azaltmaktadır.

Bizim çalışmamızda D Vitamin düzeyi(10,06(\pm 3,73) ng/ml) düşük olan Grup A'nın serum Ürik Asit düzeyi 6,82 (\pm 1,09) mg/dl, D Vitamin düzeyi(35,43(\pm 15,00) ng/ml) normal olan Grup B'nin serum Ürik Asit düzeyi 4,61(\pm 0,856) mg/dl olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama D vitamin düzeyi ile serum Ürik Asit düzeyi arasındaki ilişkiyi incelerken, VKİ bağılı etkiyi ortadan kaldırmak için D vitamini düzeyi ve ürik asit parametreleri arasında vücut kitle indeksine göre düzeltilmiş kısmi korelasyon analizi uygulandı. Neticede D vitamini düzeyi ve ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi(**R=-0,488, p=0,01**). Bizim çalışmamızda serum ürik asit düzeyi yüksek olan grupta VKİ, açlık plazma glukozu da pozitif yönlü anlamlı birliktelik saptandı.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Tip 2 DM'lu hastalarda serum D Vitamin düzeyinin serum Ürik Asit düzeyine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya alınan bireylerin tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde yaş (p:0,064), cinsiyet(p:0,922), DM süresi-yıl (p:0,132) açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar karşılaştırıldığında Açlık Kan Glukozu(p<0,001), SÜA (p<0.001), VKİ (p<0,001) ile negatif yönlü ilişki saptandı. Ancak arasında HbA1c açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,797).

Sonuç olarak; D vitamini kalsiyum metabolizması haricinde VDR üzerinden glukoz metabolizmasına; pankreas beta hücreleri üzerine olan etkisiyle, proinsülinin insüline dönüşüm aşamasında, dokular üzerinde insülinin duyarlılığını arttırması, kas ve yağ hücrelerinde glukozun hücre içine alım aşamasında etki etmektedir. Diyabetik bireylerde hiperglisemide, glukozun glikolitik ara maddelerinin pentoz fosfat yoluna daha fazla yönelmesi sonucunda hiperürisemi oluşumunu arttırmaktadır. Serum ürik asit yüksekliği vasküler endotelde oksidatif redox stresi indüklemekte diğer antioksidanların azalmasına neden olmakta ve prooksidan olarak etki ederek vasküler endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Öte yandan glukozun lipid ve kas hücrelerine alınması, insülin aracılı endotel nitrik oksit üzerinden sağlanmakta olup hiperürisemi sonucu oluşan endotel hasarı glukoz regülasyonunu bozmakta, hiperglisemiye sekonder serum ürik asit seviyesinin daha çok yükselmesine neden olmaktadır. Nitekim hiperglisemi ve hiperürisemi birbirini tetikleyen kısır döngüye neden olmaktadır. D vitamini, VDR üzerinden endotel hücrelerinde antiarterosklerotik, vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu, antiinflamatuvar, antioksidan etki ederek hiperüriseminin zararlı etkilerini azaltmaktadır. D vitamini hem serum ürik asit seviyesinin düşürülmesinde ve zararlı etkilerinin engellenmesinde, hemde kan glukoz seviyesinin regülasyonunun sağlanmasında ve buna bağlı komplikasyonların engellenmesinde katkı sağlamaktadır. Bu veriler doğrultusunda D vitamini eksikliği olan bireylerde, D vitamini replasmanın yapılması diyabetik hastalarda glukoz regülasyonu sağlamakla kalmayıp, ürik asit yüksekliğinin düşürülmesine katkı sağlayacak, hiperüriseminin zararlı etkilerini engelleyebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın zayıf yanları kesitsel ve küçük bir çalışma grubunun olmasıydı. Bunun için kontrollü prospektif geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Powers A C. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscal J. (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th.ed. New York, Mc Graw Hill Company 2008 p: 2275-2280.
2. Leonor G, David W. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. Diabetes Research and Clinical Practice 2011 Dec; 94(3):322-332
3. 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
4. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997 p:35-38
5. Hayden MR, Tyogi SC. Intimal redox stres; Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and tip II diabetes mellitus. Atherosclerosis, Cardiovasc Diabetol 2002 1(1) :3
6. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2.Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 975-8531-78-6. S:2217-2219,2279-2280,2311-2331
7. Özata, M., Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006
8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. JJ Clin Nutr 2004; 80 :1689-1696
9. 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): 1678S-88S.
10. 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
11. 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. Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89 :449-52

12. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8:174-9
13. İmazeki I, Matsuzaki J, Tsuji K, et al. Immunomodulating effect of vitamin D3 derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed Res* 2006;(1):1-9
14. Thiskoff DX, Nibbenlink KA, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008;149(2): 558-64
15. Champe PC, Harvey RA. Nucleotide Metabolism in: *Biochemistry. Lippincott's Illustrated Reviews*, Lippincott Company. 1994; 343-356
16. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Jan;324(1):1-7
17. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010 Jun 1; 120(6) : 1791-9.
18. Johnson RS, Kang DH, Feig D, Kivlighn J, Watanabe S, Tuttle KR: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003 41(6):1183-1190
19. Santos CX, Anjos EL, Augustu O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: Multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys* 1999, 372(2):285-294
20. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid: a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987; 30:713-718.
21. White CR, Darley O, Usmar V, Berrington WR, Gore MM, Thompson J. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 8745-8749.
22. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 625-631
23. Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001 sayfa :51-243
24. Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher J, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th. ed. New York, McGraw Hill Companies 1998; 2 p:2060-2080.

25. Diyabetes Mellitus.In: Endokrinoloji Temel ve Klinik Koloğlu S. Ankara, Medical Network & Nobel, 1996 sayfa:368-385, 336-391
26. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2013 sayfa 20-28
27. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2011;15-212
28. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland. J Clin Invest. 1999; 104: 33-39
29. Majithia AR & Florez JC 2009 Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity 16 100–106
30. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011.
<http://www.idf.org/diabetesatlas>
31. Bastaki S, Diabetes mellitus and its treatment, Int J Diabetes & Metabolism, 2005; 13:111-134
32. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. DiabMed 1994;11:299-303.
33. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1):S12–S71 (DOI: 10.2337/dc12-s011)
34. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimatesfor prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16:157-77
35. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In:Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), international Textbook of Diabetes Mellitus. Second edition. Chichester , John Wiley & Sons Ltd.1997;81:635-89.
36. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Edward RA editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd. Ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1994 p:980-981

37. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of complications of diabetes mellitus. *Ann Rev Biochem* 1981; 50:385-432
38. Calbreath DF. Carbohydrate biochemistry. In: Calbreath DF.(ed). *Clinical Chemistry A Fundamental Textbook*. Philadelphia, WB Saunders,1992, p:271-272
39. Gram-Hansen P, Mourits - Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia. *Ugeskr–Laeger* 1990; 152(7):477-9
40. Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. *Diabetes Care* 1998; 21(10):1732-1735.
41. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981;30 :6137
42. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524
43. Hod M, Perri T, Bar J. Gestational diabetes--past, present and future. Recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Ching (1997) and the Multinational Multicenter Study (NIH-HAPO Study) for solving the problem. *Harefuah*. 2000; 138(5): 369-373
44. 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
45. O’Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criterias for high risk gestational diabetic patients. *Am Obstet Gynecol*. 1973; 116: 895-900.
46. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Tripathi BK et al. *Pathophysiology of diabetes mellitus and its management*. *Med Sci Monit*, 2006; 12(7): RA130-147. PMID: 16810145
47. Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı: 2009-2010; 129-137
48. Gedik VT, Çetinkalp Ş, Kabalak T, Yılmaz MT, İmamoğlu Ş, Çorakçı A, Tüzün M, Yeşil S. *Diabetes Mellitus*. Erol Ç. *İç Hastalıkları* 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008;3797-3822

49. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(a); 332-340
50. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:573-579
51. Ross R. Atherosclerotic coronary heart disease. *The Heart*. Seventh Ed. 1990;877-892
52. 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
53. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumethal HT. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25, 663-673
54. 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
55. 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
56. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel & Günes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719
57. Orhan Y. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286
58. 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
59. Herman WH: Eye disease and nephropaty in NIDDM. *diabetes care* 1990; 13: 24- 29
60. 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
61. 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
62. Bağrıaçık N. Tanı, komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi konsensus el kitabı, Novo Nordisk diyabet servisi yayınları, İstanbul 1997
 63. Erdoğan G. Diabetes Mellitus'' un tedavisi 1.baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1997; 62,63
 64. Osterby R, Gundersen HJG. Glomeruler size and structure in diabetes mellitus. 1 early abnormalities. Diabetologia 1990; 33: 407-410
 65. 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
 66. 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
 67. 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
 68. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL
 69. Bakris GL, Sowers JR: Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. Curr Diab Rep; 2002;2 (3): 258–262
 70. 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
 71. 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
 72. Nauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural - functional relationship in diabetic nephropathy 1984; 74(4): 1143-1155
 73. Büyük Devrim, Yılmaz MT, Satman İ, Dinçoğlu N, Karşıdağ K, Altuntaş Y
 74. Rohrschneider K, Greim S. Erblindungsursachen in Baden von 1980 bis 1999.Klin Monatsbl Augenheilkd 2004; 221: 286-296
 75. Yararcan M. Diabetik retinopatide sistemik ve genetik risk faktörleri. Retine - Vitreus 1998; 6(3) : 240 – 248

76. 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
77. Bayraktar MZ. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. Diyabetik Retinopati, 2000;bölüm 1, s.1–9. İstanbul.
78. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Reviews 7, 1999; 245-252
79. 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
80. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Neil Ruderman (ed). Handbook of Exercise in Diabetes. American Diabetes Association 2002: 463-496
81. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reavan GM. İnsülin resistance , glucose intolarance and hyperinsülinemia in patients with hypertension Am. J.Hypertens. 2. 1989 419 – 423
82. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S,h Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL.(eds) Harrison İç Hastalıkları Prensipleri.15. baskı İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004 sayfa:2060-2075.
83. History of Vitamin D University of California, Riverside, Vitamin D Workshop
84. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. J Cell Biochem 2003; 88: 296 –307
85. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by themercury vapor quartz lamp or kept in darkness. Biochem J 1923; 17 :294-297
86. Uysal AR. D vitamini. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G,İç Hastalıkları Cilt 2 Ankara, Güneş Kitapevi, 2005 sayfa:2457-2458
87. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract In: Remington JS,Klein JO,Wilson CB, Baker CJ (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2006 p:297-316.
88. Kayaalp O. Endokrin sistem farmakolojisi. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 11. baskı. Ankara, Feryal matbaacılık 2005 sayfa:1019-1227
89. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92 :17-25.

90. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in humanskin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81:1287–1289
91. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: areview. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94- 111
92. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007. 357: 266–281.
93. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message onUV exposure correct? *Bull World Health Organ* 2006; 84:485-91.
94. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92 :26-32.
95. 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.
96. Ankara Tıp Fakültesi Romotoloji, Güner Tokgöz, 2000; 223-230.
97. Temel Biyokimya; Taner Onat, Kaya Emerk; 1997; 551-553
98. Lehninger; Biyokimya İlkeleri, Palme yayınları, 2.baskı;2005; 861-863.
99. Dantzler WH . Comparative Aspects of Renal Urate Transport , 1996; 49 (6) :1549-1551
100. Becker MA, Roessler BJ ; Hyperuricemia and gout. In Scriver CR, Beaudet AL
101. Vaziri ND, Freel RW, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolizm. *J Am Soc Nefrol*, 1995; 6:1313-1317
102. Corl A Burtis, Edward R.Ashwood; Klinik Kimyada Temel İlkeler; 2005;422-424
103. İliçin G, Biberoglu K, Akalın S;Temel İç Hastalıkları, Cilt 2; 1996; 1538-1553
104. Hayden MR, Tyagi SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: the pleiotopic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004, 3(1):4
105. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglisemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stres. *Cardiovasc Diabetol* 2003, 2(1):2.

106. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004, 109(23):2818-2825.
107. Kannellis J, Watanabe S, Li JH. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003, 41(6):1287-1293
108. Gerler MM, Gom SM, Levine SA : serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *AM intern Med* 1951,
109. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, Soto V, Avila-Casado C, Vega-Campos IP, Nakagawa T, Zhao L, Franco M, Johnson RJ. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F710-F718.
110. Reungjui S, Roncal CA, Mu W, Srinivas TR, Sirivongs D, Johnson RJ, Nakagawa T. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2724-31 34:1421-1431
111. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1811-21
112. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000, 283(18):2404-2410.
113. Niskanen LK, Laaksonen DE. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular
114. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements* 2011;1:111-115.
115. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011;12:54-60.
116. Garcia-Canton C, Bosch E, Ramirez A, et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2250-2256.
117. Li X, Speer MY, Yang H, et al. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:321-326

118. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effect of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179(3):1634-47
119. 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
120. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Cell Biochemistry and Function*. 2002;20(3): 227-232.
121. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C, Kam J. The human peroxisome proliferator-activated receptor 5 gene is a primary target of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor. *Journal of Molecular Biology*. 2005;349(2): 248-260.
122. 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. *Endocrine Journal*. 2000;47(4): 383—391
123. H. Ishida, A.W. Norman, Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat pancreas. *Mol. Cell. Endocrinol*. 1988 ;60:109–117
124. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah J. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR genotype in Bangladeshians. *Diabetes* 2002; 51:2294-2300.
125. Oh JY, Berrett Conner 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
126. Cigolini M, Lagulli MP, Miconi V, et al. Serum 25-Dihydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):722-4
127. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004 ;89:121-125
128. Bourlon P.M., Faure-Dussert A., Billaudel B., The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D₃ deficiency and is gradually

- restored by 1,25 di hydroxyvitamin D3 repletion in the islets of Langerhans of rats. *J. Endocrinol*;162:101-9, (1999)
129. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. 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 :343-349
 130. Bischoff HA. Borchers M, Gudat F. Et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochemical Journal*. 2001;33(1): 19-24.
 131. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor, *t-ndocrinology*. 2006;147(12): 5542-5548.
 132. Li J. Byrne ME, Chang E. et al. la, 25-dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2008;112(1-3): 122-126.
 133. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M. Gudat 1.; Durmuller U. Stahelin HB. Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004; 19(2): 265-269.
 134. Wollheim CB. Sharp GW. Regulation of insulin release by calcium. *Physiological Reviews*. 1981 ;61 (4): 914-973.
 135. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993;42:35-43 1497 (1987)
 136. C. Cade, A.W. Norman, Effect of dietary calcium, phosphate and vitamin D deprivation on the pharmacokinetics of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the rat.*Endocrinology* 120, 1490
 137. S. Kadowaki, A.W. Norman, Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas.*J. Clin. Invest.* 73, 759–766 (1984)
 138. J. Levy, J.R. Gavin, J.R. Sowers, Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Am. J. Med.* 96, 260–273 (1994)
 139. J. Levy, *Endocrine* 10, 1–6 (1999)
 140. U. Zeitz, K. Weber, D.W. Soegiarto, E. Wolf, R. Balling, R.G. Erben, Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 17, 509–511 (2003)

141. T. Fujita, G.M. Palmieri, J. Bone Miner. Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. *Metab.* 18, 109–125 (2000)
142. Reusch JE-B, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology.* 1991;129(6): 3269-3273.
143. Worrall DS, Olefsky JM. The effects of intracellular calcium depletion on insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Endocrinology.* 2002;16(2): 378-389.
144. Stejskal D, Ruzicka V, Adamovska S, Jurakavo R. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers* 2003; 147(2), 167-172.
145. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 :157-161
146. Hypponen 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.
147. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42
148. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Hughes BD, Hu FB, Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Women *Diabetes Care.* 2010 Sep;33(9):2021-3
149. Prasenjit Manna, Sushil K. Vitamin d upregulates glucose transporter 4 (glut4) translocation and glucose utilization mediated by cystathionine- γ -lyase (cse) activation and H₂S formation in 3t3l1 adipocytes Jain Department of Pediatrics Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport, 2012
150. Cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2006;29(3):722-4.
151. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40 :344-347
152. 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
153. Marieke B, Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):4119–4123. [PubMed]
 154. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
 155. Wong KE, Szeto FL, Zhang W, et al. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism regulation of uncoupling proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E820-E828.
 156. Narvaez CJ, Matthews D, Broun E, et al. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology* 2009;150:651-661.
 157. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The Nonskeletal effects of Vitamin D: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012;33:456-492.
 158. Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 2005;15(3):330–335. [PubMed]
 159. Elena Kamycheva, Vivian Berg, Rolf Jorde Received. Insulin-like growth factor I, growth hormone, and insulin sensitivity: the effects of a one-year cholecalciferol supplementation in middle-aged overweight and obese subjects. Springer Science+Business Media New York 2012
 160. 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
 161. 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
 162. Nunlee-Bland G, Gambhir K, Abrams C, et al. Vitamin D deficiency and insulin resistance in obese African- American adolescents. *J Pediatr Endocrinol Met*

- 163.** Marco Janner, Pietro Ballinari, Primus E. Mullis, Christa E. Flück, High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med. Wkly*;140:w13091, (2010).
- 164.** Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 894-899
- 165.** Nyyssonen K., Porkkala-Sarataho E., Kaikkonen J., Salonen JT. : Ascorbate and urate are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. *Atherosclerosis* 1997, 130(1–2):223-233.
- 166.** Leyva F, Wingrove CS, Godsland IF, Stevenson JC: The glycolytic pathway to coronary heart disease: A hypothesis. *Metabolism* 1998;47 657-62
- 167.** Wun YT, Chan CS, Lui CS. (1999) Hyperuricaemia in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 12: 286-291.
- 168.** Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S.: Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44(3) :512-521.
- 169.** Gotoh M, Li C, Yatoh M, Iguchi A, Hirooka M. (2005) Serum Uric Acid Concentrations in Type 2 Diabetes: Its Significant Relationship to Serum 1,5-Anhydroglucitol Concentrations. *Endocr Regul.* 39: 119–125.
- 170.** Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King H. (1988) Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol.* 127: 321-336.7)
Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. (2007) Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 76: 68–74.
- 171.** Fang J. ve Alderman M. H., 2000, Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992, *JAMA.* 2000;283(18):2404-2410. doi:10.1001/jama.283.18.2404
- 172.** Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *European Journal of Clinical Investigation* 2001;31:318-321

- 173.** Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790-4.
- 174.** Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1038-44.
- 175.** Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 523-30.
- 176.** Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998; 8: 250-61.
- 177.** Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-33.
- 178.** Wang T, Bi Y, Xu M, et al. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese. *Endocrine* 2011 Mar 23. [Epub ahead of print]
- 179.** Chou P, Lin KC, Lin HY, Tsai ST: Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes. *J Rheumatol* 2001;28:571-6
- 180.** Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266:3008-3011
- 181.** Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K: Predictors for development of hyperuricemia: an 8-year longitudinal study in middle aged Japanese men. *Metabolism* 2000;50:621-6

- 182.** Chu NF, Wang DJ, Liou SH, Shieh SM: Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2000;16:13-7
- 183.** Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R: Effects of purine derivatives on calcitriol metabolism in rats. *Am J Physiol* 1991; 260: 596-601
- 184.** Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Yamakita J, Higashino K: Decreased serum concentrations of 1,25(OH)₂- vitamin D₃ in patients with gout. *Metabolism* 1998; 47: 336-338
- 185.** Vanholder R, Patel S, Hsu CH: Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)₂D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1035-1038

ÖZGEÇMİŞ

Fırat KORLAELÇİ

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: fkorlaelci@mynet.com

- 1974 : Adana/Ceyhan'da doğdu.
- 1998-2004 : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu.
- 2012-... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.