



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SLEYYMAN
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA PROTEİNÜRİ VE
VİTAMİN D İLİşKİSİ**

Dr. Mehmet Mor

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul /2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA PROTEİNÜRİ VE
VİTAMİN D İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet Mor

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömür Tabak

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul /2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde bana yol gösteren değerli hocam Doç.Dr. Ömür Tabak, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Prof.Dr. Abdölbaki Kumbasar'a saygı ve Őükranlarımı sunarım. Ayrıca, tez çalışmalarım sırasında yardım ve desteklerinden dolayı Uzm. Dr . İskender Ekinci , Nefroloji Bilim Dalında görevli Uzm. Dr. Ali Bakan 'a , tez sürecinde katkı ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Arda Yapar'a , istatistiksel çalışmalarımda yardımcı olan Dr. İsmail Sivri 'ye teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ÖZET	V
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyolojisi	2
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.4. Tanı.....	5
2.1.5. Prediyabet.....	6
2.1.6. Diyabetes Mellitus Semptomları	6
2.1.7. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	6
2.2. DİYABETİK NEFROPATİ	7
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Patogenez	8
2.2.3. Klinik Evreler	9
2.2.4. Önleme ve Tedavi	10
2.3. D VİTAMİNİ	12
2.3.1. D Vitamini Fizyolojisi.....	13
2.3.2. Tip II DM Gelişiminde D Vitaminin Rolü	14
2.3.3. D Vitamini ve Diyabetik Nefropati	16
3. MATERYAL VE METOT	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ.....	29
7. KAYNAKLAR.....	30
8. ÖZGEÇMİŞ.....	36
9. EKLER.....	37
ETİK KURUL KARARI	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
Anj II	: Anjiotensin II
BMI	: Body Mass İndeksi
Ca	: Kalsiyum
CA	: Kanser
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Oranı
GIP	: Gastrointestinal Insulinotropik Polipeptid
GLP-1	: Glukagon Like Peptid-1
GLUT	: Glucose Transporter
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
MCP-1	: Monocyte chemotactic protein-1
MODY	: Maturity onset diabetes of the young
Na	: Sodyum
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
P	: Fosfor
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PKC	: Protein Kinaz C
PTH	: Paratiroid hormon
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflanması	4
Tablo 2.2: Serum 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini durumu	13
Şekil 4.1: Cinsiyet dağılımı.....	18
Tablo 4.1: Ek hastalık, ilaç kullanımı, komplikasyon gibi demografik özellikler...	19
Tablo 4.2: Hastaların labaratuvar sonuçları	19
Tablo 4.3: Cinsiyete göre proteinüri dağılım sıklığı.....	20
Tablo 4.4: Cinsiyete göre idrar albümin düzeyleri... ..	21
Tablo 4.5: Cinsiyete göre vitamin D düzeyleri.....	21
Tablo 4.6: Albuminüri düzeylerine göre gruplandırılan hastaların kıyaslanması	22
Şekil 4.2: Albuminüri düzeylerine göre serum vitamin d düzeyleri.....	23
Tablo 4.7: Hastaların serum vitamin d düzeylerine göre kıyaslanması... ..	24
Şekil 4.3: Serum vitamin D düzeylerine göre GFR düzeyleri... ..	25
Şekil 4.4: Serum vitamin D düzeylerine göre HbA1c düzeyleri... ..	25
Şekil 4.7: Serum vitamin D düzeylerine göre albuminüri düzeyleri	25
Tablo 4.8: Serum vitamin D düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu	26

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmadaki amacımız tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda serum vitamin d ve proteinüri ilişkisini gözlemlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülmüştür. Çalışmaya iç hastalıkları polikliniğinde takipli diyabetes mellitus hastaları dahil edilmiştir. Çalışma grubunu 2016-2019 yılları arasında poliklinik başvurusunda bulunmuş olan 18 yaşından büyük tip 2 DM hastaları oluşturmaktadır. Hastalara ait demografik veriler ve laboratuvar sonuçları hasta dosyalarından taranarak elde edildi. Elde edilen verilerle yapılan istatistiksel analizlerde SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 paket programı ve Microsoft Excel 2016 programları kullanıldı ve p değerinin 0,05 'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 87'ü kadın 139 hasta dahil edildi ve ortalama yaş $56.2 \pm 10,25$ yıl idi. Hastaların çoğunun beden kitle indeksi 25'in üzerinde ve ACE inhibitörü veya ARB kullanıyordu ve diyabetik retinopati sıklığı %21,6 idi. İki cinsiyet arasında proteinüri ve vitamin d düzeyleri açısından bir fark yoktu ($p > 0.05$). Vitamin d düzeyi normoalbuminürik grupta $19,09 \pm 15,46$, mikroalbuminürik grupta $19,63 \pm 13,83$ ve makroalbuminürik grupta $14,89 \pm 8,37$ olarak saptandı ve tüm ikili kıyaslamalarda anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) Vitamin D düzeyi düşük olan grubun vitamin D düzeyi normal olan gruba göre daha genç olduğu ve DRP sıklığının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Vitamin D düzeyi düşük olan grupta açlık glukoz, GFR ve albuminüri düzeyleri daha yüksek iken, kreatinin düzeyi daha düşük olarak bulundu. İki grup arasında HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi.. Vitamin D

düzeyi düşük olan grubun vitamin D düzeyi normal olan gruba göre daha genç olduğu ve DRP sıklığının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Serum vitamin D düzeyi ile Üre , Kreatinin , Albümin , Ürik asit , Ca düzeyleri arasında pozitif yönlü; GFR , K , PTH , Mg , Albüminüri düzeyleri arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı.

SONUÇ: Vitamin d düzeyi düşük olan grup ile normal olan grup karşılaştırıldığında, albuminüri düzeyi, vitamin d düzeyi normal olan grupta daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.39).

Literatürde D vitamini ile proteinüri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar daha çok retrospektif veya kesitsel planda yapılmıştır. Bu çalışmada da olgu sayısının yeterli olmayışı ve çalışmanın planı sonuçları etkilemektedir. Bu konuda prospektif, yeterli olgunun alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELE: vitamin d , albuminüri, kreatinin, diyabetes mellitus

SUMMARY

OBJECTIVE: Our aim in this study is to observe the relationship between serum vitamin D and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study was conducted at the Ministry of Health University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital. Patients with diabetes mellitus who were followed up in the internal medicine outpatient clinic were included in the study. The study group consists of type 2 DM patients older than 18 years old who applied to the outpatient clinic between 2016-2019. Demographic data and laboratory results of the patients were obtained by scanning from the patient files. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 package program and Microsoft Excel 2016 programs were used in the statistical analysis made with the data obtained, and p value below 0.05 was considered significant.

RESULTS: 139 patients, 87 of whom were female, were included in the study and the mean age was 56.2 ± 10.25 years. Most of the patients had a body mass index of 25 and ACE inhibitor or ARB, and the frequency of diabetic retinopathy was 21.6%. There was no difference in proteinuria and vitamin d levels between the two genders. (p>0.05). . Vitamin d level was 19.09 ± 15.46 in the normoalbuminuric group, 19.63 ± 13.83 in the microalbuminuric group and 14.89 ± 8.37 in the macroalbuminuric group, and there was no significant difference in all binary comparisons. (p>0.05). It was observed that the group with low vitamin D level was younger than the group with normal vitamin D level and the

frequency of DRP was higher. In the group with low vitamin D levels, fasting glucose, GFR and albuminuria levels were higher, while creatinine level was lower. There was no significant difference between HbA1c levels between the two groups. It was observed that the group with low vitamin D level was younger than the group with normal vitamin D level and the frequency of DRP was higher. Serum vitamin D level and Urea, Creatinine, Albumin, Uric acid, Ca levels positively; A negative statistically significant correlation was found between GFR, K, PTH, Mg and Albuminuria levels.

CONCLUSION: Compared to the group with low vitamin d level and normal group, albuminuria level was not statistically significant although it was lower in the group with normal vitamin d level. (P = 0.39).

Studies in the literature examining the relationship between vitamin D and proteinuria are mostly done in a retrospective or cross-sectional plan. In this study, the insufficient number of cases and the plan of the study affect the results. There is a need for prospective, sufficient cases on this subject.

KEY WORDS: vitamin d, proteinuria, creatinine, diabetes mellitus

1.

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus dünya çapında salgın bir hastalık olup artmış makrovasküler ve mikrovasküler riski temsil eder. Son 20 yılda tüm dünyada diyabetes mellitus prevalansı dramatik olarak artmıştır. Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının % 13,7 olduğu saptanmıştır (1). Diyabetik nefropati sıklığı dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır.

İdrar protein atılımının günde 150 mg aşması proteinüri olarak adlandırılır. Mikroalbuminüri, albumin ekskresyonunun 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya spot idrarda 30-300 µg/mg kreatinin olması olarak tanımlanır. Mikroalbuminürinin saptanması erken dönem diyabetik nefropatinin tanımlanmasını sağlar ve diyabetik nefropati tedavisinin düzenlenmesinde önemli bir değerdir.

Proteinüri, sadece kronik böbrek hastalığını gösteren önemli bulgulardan biri değil, aynı zamanda kronik böbrek hastalığının ilerleyişini, kalp-damar hastalıkları ve mortaliteyi de etkileyen bir belirteçtir. Bu nedenle proteinüriyi azaltacak yaklaşımlar önem kazanmıştır. Proteinürideki azalmanın glomerül filtrasyon hızındaki ilerleyici düşüşü yavaşlatmada ve son dönem böbrek yetmezliği riskini azaltmada faydalı olduğu bilinmektedir. Kan basıncını kontrol etmek için kullanılan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri (RAAS), proteinüriyi azaltmak; kalp-damar ve böbrek hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan standart ilaçlardır. Ancak, ne ACE inhibitörleri ne de anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) kronik böbrek hastalığını ortadan kaldırmakta veya proteinüriyi normal düzeylere düşürebilmektedir. Ama yine de istenilen sonuçlar alınamamış ve başka yollar aranmaktadır. Yapılan çalışmalarda, D vitamininin kalsiyum fosfor metabolizmasındaki iyi bilinen etkileri yanında çeşitli mekanizmalar ile (özellikle RAAS regülasyonu ile) idrarla protein atılımını, insulin duyarlılığını, inflamasyonu ve kan basıncını etkilediği ileri sürülmektedir.

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. 1,25 (OH) 2D3 renin gen transkripsiyonunu engelleyerek direkt renin biosentezini inhibe eder. D vitaminine ait reseptörler, birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazını düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp, aynı zamanda apoptoz ve inflamasyonu önleyici, immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın amacı; Tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastalarda D vitamini düzeylerinin belirlenmesi ve D vitamininin proteinüri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı

Diyabetes eski Yunanca'da 'sifon' anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da 'bal' anlamına gelen 'mel' kelimesinden geliştirilmiştir .

DM; insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1).

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi:

DM, dünyada milyonlarca kişinin sağlığını tehdit etmektedir . Diyabet atlasının 8. baskısında, global DM prevalansı 2017 yılı için 425 milyon kişi olarak verilmiştir ve bu sayının 2045 yılında, %48 artışla 629 milyon kişiye yükseleceği öngörülmektedir (IDF Diabetes Atlas, 8th Edition). Modern toplumlarda genetik özelliklerin yanısıra çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesiyle özellikle Tip 2 DM prevalansında artmaya sebep olmuştur. DM'nin sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansında bölgesel ve ırksal farklılıklar vardır. Grönland ve Alaska eskimolarında DM prevalansı çok düşüktür . Fakat Amerika'da yaşayan Pima Kızılderililerinin prevalansı % 55'in üstündedir ve dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı buradadır (2). 1997-1998 yıllarında 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-1)'nin sonuçlarına göre ülkemizde Tip 2 DM prevalansı %7,2 saptanmıştır . 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise Tip 2 DM prevalansı %13,7 saptanmıştır ve tüm DM'lerin % 80'den fazlası Tip 2 DM olup, ülkemizde Tip 2 DM sıklığı %2,5-6 civarındadır. Tip 2 DM'de yaş ilerledikçe insidans artar. DM günümüzde çoğu ülkede ilk beş ölüm nedeni arasında yer alır. Diyabetin ciddi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları vardır (3). Özellikle, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için güçlü bir risk faktörüdür (koroner arter hastalığı, ateroskleroz gibi).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Tip 2 DM, insülin sekresyon bozukluğu ve insülin direnci nedeniyle oluşan, etyolojisinde genetik ve çevresel etmenler gibi birçok faktörün rol aldığı multifaktöriyel kronik bir hastalıktır . Tip 2 DM, temel olarak görüldüğü popülasyonun özelliğine göre obez ve non-obez olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Tip 2 DM oluşumunda etkili

olan insülin direnci ve insülin sekresyonunda bozulma gibi patolojiler hem obez hem de non-obez hastalarda etkilidir. Ancak, obez hasta grubunda insülin direnci baskın patolojyken, non-obez hasta grubunda insülin sekresyon bozukluğu daha belirgindir .

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

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

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

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

Tablo 2.1: Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflanması

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

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

1. En az 8 saatlik açlık sonrası plazma glukoz seviyesinin; 126 mg/dl ye eşit ya da yüksek olması,

2. 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz seviyesinin; 200mg/dl'ye eşit veya yüksek olması,

3. Diyabet semptomları varlığında (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi) rastgele ölçülen plazma glukoz seviyesinin; 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması,

4. Hemogloblin A1c (HbA1c) seviyesinin; $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol) a eşit ya da yüksek olması diyabet tanısı koydurur (1) .

Diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlarda, tanının daha sonra tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. İki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (3).(temd)

2.1.5. Prediyabet

Normal glukoz değerleriyle aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabet' olarak tanımlanır (4).

1- Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olması

2- Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): -75 gr oral glukoz tolerans testi sonucu 2. saat plazma glukozunun 140--199 mg/dl olması

3- HbA1c'nin %5.7 - 6.4 (39-46 mmol/mol) arasında olması olarak tanımlanır.

Yaşam boyu izlenen prediyabetli bireylerin yaklaşık %70'i hayatlarının ileri dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır. Yapılan çalışmalarda HbA1c ile diyabet riski arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. HbA1c değerinin diyabet gelişimi için kuvvetli bir gösterge olduğunun belirlenmesiyle (5), normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır.

2.1.6. Diyabet Semptomları

Klasik semptomlar (1);

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

Daha az görülen semptomlar;

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı olarak sıralanabilir.

2.1.7. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

- Hipoglisemi
- Hiperozmolarnon-ketotik koma
- Diyabetik ketoasidoz
- Laktik asidoz

Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar

A. Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

B. Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati
- Diyabetik nefropati

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır, kronik komplikasyonları da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nefropati ve nöropati,

makrovasküler komplikasyonları ise koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar oluşturur. DM'nin tedavisindeki gelişmelerle birlikte hastaların survileri artmakta ve bununla birlikte diyabetik nefropati (DN) ve sondönem böbrek yetmezliği (SDBY) sayısı da artmaktadır. Türk Nefroloji Derneği'nin kayıtlarında son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında diyabetik nefropati oranının %36 olduğu gösterilmiştir . Diyabetik nefropati, hem Tip 1 hem Tip 2 DM de görülmektedir ve mortaliteyi arttırmaktadır.

2.2. DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik nefropati (DN) hem Tip 1 hem Tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'da görülen mikrovasküler bir komplikasyon olup sıklığı tüm dünyada artmaktadır. Patogenezinde hemodinamik, metabolik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. İlk bulgusu mikroalbuminüridir (30-300 mg/gün veya 20-200 µ/dk). Mikroalbuminüri için tarama Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM de tanı konduğunda yılda bir kere yapılmalıdır. Diyabetik nefropati oluşumunda ve ilerlemesinde hiperglisemi, hipertansiyon, sigara içme, yüksek proteinli diyet, hiperlipidemi, cinsiyet, ırk, obezite ve genetik yatkınlık bağımsız risk faktörleridir. İyi glikemik kontrol (HbA1c nin %7'nin altında olması), hipertansiyonun tedavisi (<130/80 mmHg veya proteinüri >1 gr/gün ise <125/75 mmHg), hiperlipidemi tedavisi (LDL <100 mg/dl) ve düşük proteinli diyet ile mikroalbuminüri gelişimi ve DN'nin ilerlemesini engelleyecek etkili tedavilerdir (6).

2.2.1. Epidemiyoloji

Tip 1 DM'li hastaların % 20-30'unda ortalama 15 yıl içinde mikroalbuminüri gelişir. Mikroalbuminüri evresinde, kan basıncı ve kan şekerinin iyi kontrol altına alınması SDBY insidansının belirgin bir şekilde azaltılmasını sağlar. Aynı zamanda iyi kan şekeri kontrolü ile SDBY insidansı 20 yılda % 2.2, 30 yılda %7.8 olarak bildirilmiştir (3-5). Tip 2 DM hastalarında yaşam süresinin uzaması ile diyabetik nefropati gelişme riski artmıştır. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'de Tip 2 DM'li hastalarda tanıdan sonraki 10.yılda mikroalbuminüri %25, makroalbuminüri %5, kreatinin yüksekliği (>2 mg/dl) veya renal replasman tedavi gereksinimi %0.8 olarak bildirilmiştir (7).

2.2.2. Patogenez

Diyabetik nefropati gelişiminde hipertansiyon, hiperglisemi, sigara, yüksek proteinli diyet, erkek cinsiyet (1.7 kat fazla), siyah ırk, hiperlipidemi, obezite, genetik

faktörler birbirinden bağımsız risk faktörleridir. Diyabetik nefropatinin patogenezinde hipergliseminin tetiklediği hemodinamik ve metabolik faktörler sorumludur (8).

Hemodinamik olarak, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ve endotelin sistemi aktive olur. TGF- β salınımı artar. Glomerül ve tübüler bazal membranlarında, Bowman kapsülünde kalınlaşma, podosit hasarı, afferent ve efferent arteriollerde hiyalinizasyon beraberinde mezengial hücrelerde hipertrofi oluşur. Glomerüllerdeki mezengial hacmin artması ile glomerül kapiller yüzey alanı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) azalır, diffüz glomeruloskleroz oluşur (10). Diyabetik nefropatide patognomonik olan Kimmelsteil Wilson nodülü, diffüz glomeruloskleroz zemininde görülen nodüler glomerulosklerozdur. Işık mikroskopisinde, mezengium kaynaklı, düzgün sınırlı PAS pozitif ve eozinofilik nodüller görülür .

Metabolik faktörler ise enzimatik olmayan glikozillenme, protein kinaz C (PKC) aktivitesinde artış ve normal olmayan poliyol metabolizmasını içerir. İnsüline bağlı olmayan dokularda (sinir, glomerül, lens, retina) hiperglisemiye bağlı olarak hücre içi glikoz seviyesi artar. Glikoz fazlası, aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole çevrilir. Sorbitol hücre zarını geçemez, hücre içinde birikir, NADPH azalır, PKC artar. Bu durumda glutasyon metabolizması bozulur, serbest oksijen radikalleri artar. Sonuç olarak doku hipoksisi ve vasküler hasar belirginleşir. Hiperglisemiye uzun süre maruziyet kollajen, intraselüler protein ve nükleik asitler gibi proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonuna neden olur. Kısa süreli hiperglisemi erken glikozilasyon ürünlerini geri dönüşümlü, uzun süreli hiperglisemi ise erken glikolizasyon ürünlerinin birleşerek geri dönüşümsüz ileri glikozilasyon ürünlerini (İGÜ) oluştururlar. İGÜ oluşumu diyabetik hastalarda 2 kat daha fazladır ve bazal membran kalınlaşmasına yol açarlar. Nitrik oksit baskılanması, hücre yüzeyinde heparan sülfatın azalması, prorenin, tümör nekroz faktör-alfa, insülin benzeri büyüme faktörü-1, interlökin 1-6-18, vasküler endotelial büyüme faktörü artışı, diyabetik hastalarda endotelde geçirgenlik artışı, tromboza eğilim, bazal membran ve mezengial hücre artışına neden olmaktadır (9) .

Ayrıca diyabetik nefropati patogenezinde genetiğin rolü olduğu da gösterilmiştir. Tip 2 DM'li Pima yerlilerinde yapılan çalışmada, proteinürisiz diyabetlilerin diyabetli çocuklarında %14, anne veya babadan herhangi birinde proteinüri varsa çocuklarında %23, her ikisinde de proteinüri varsa çocuklarında %46 proteinüri görülmüştür .

2.2.3. Diyabetik Nefropati'de Klinik Evreler

Diyabetik nefropatinin ilk bulgusu mikroalbuminüridir. 3 ile 6 ay içerisinde, üç idrar değerlendirmesinin en az ikisinde albuminürinin 30-300 mg/gün devam etmesi olarak tanımlanır. Albumin kaybı 300 mg/günden fazla olması makroalbuminüri olarak

adlandırılır. Mikroalbuminüri açısından, Tip 1 DM'li hastalar tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM'li hastalar tanı konduğunda yılda bir kere taranmalıdır(10).

-Evre 1 (Hipertrofi ve hiperfiltrasyon dönemi) = GFH %20-40 oranında artmıştır. Bu genelde tanı konulduğu anda ortaya çıkan bir durumdur. Renal plazma akımı %9-14 oranında artmaktadır. KB normal, albuminüri <30 mg/gündür. Egzersiz sırasında albumin atılımı artar ve bu evre için karakteristiktir. İyi kan şekeri kontrolü ile geri dönüşümlü olabilir(11).

-Evre 2 (sessiz dönem) = Hastalığın başlangıcından 5-15 yıl sonra ortaya çıkabilir. Klinik bulgu yoktur. Hiperfiltrasyon, normal KB ve normoalbuminüri mevcuttur. Bu evrede renal biyopsi yapıldığında bazal membranda kalınlaşma, mezangial matrikste bir miktar artış dikkati çekebilmektedir (tanıdan 2-4 yıl sonra). Bu evrede uzun süren hiperfiltrasyonun diabetik nefropatinin gelişiminden sorumlu temel mekanizma olduğu daha net saptanmaktadır. İdeal tedavi ile bulgular azalabilir ve kaybolabilir.

-Evre 3 (Mikroalbuminüri dönemi) : GFH yüksek ya da normal olabilir. Mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) saptanır. Hastaların çoğunluğu normotansif olmasına rağmen, non-dipper hipertansiyon gözlenebilir. Bu evrede histopatolojik incelemede bazal membran kalınlaşması ve mezangial hacim artışı daha da belirginleşmektedir.

-Evre 4 (Aşık nefropati dönemi) = Hastalarda albuminüri >300 mg/gün ve hipertansiyon vardır. Artan proteinüri ve kontrolsüz hipertansiyon, GFH'da ortalama 1 ml/dk/ay azalmaya neden olur. Bu durum hastaların 5 yıl içinde yaklaşık %25'inde, 15 yıl içinde de çoğunda SDBY gelişmesine neden olur. Mikroskopik hematüri aşık diabetik nefropatili olguların %66'sında dikkati çekmekte ve tek başına başka bir glomerüler hastalığın varlığını göstermemektedir. Histopatolojik incelemede yaygın interkapiller glomeruloskleroz ve mezengial genişleme mevcuttur.

-Evre 5 (SDBY) = Diyabetik glomeruloskleroz ile beraber ciddi böbrek dışı bulgular (retinopati, nöropati, kardiyovasküler komplikasyonlar) mevcuttur. Maalesef, hastalar en sık bu evrede hekime başvurmaktadır. Nefrotik düzeyde proteinüri, üre, kreatinin yüksekliği, kontrolsüz hipertansiyon, ödem saptanır. Persistan proteinüri geliştikten sonra şayet yeterli koruyucu tedaviler uygulanmaz ise ortalama 7 yılda SDBY'e ilerleme olmaktadır(12).

2.2.4. Önleme ve Tedavi

Diyabetik nefropatinin önlenmesi ve tedavisinde en önemli basamak sıkı glisemik kontroldür. Ek olarak kan basıncı kontrolü, hiperlipideminin tedavisi, diyetle tuz ve protein kısıtlaması mutlaka yapılmalıdır.

Hipergliseminin tedavisi: 1440 hastalık bir çalışmada (DCCT) Tip 1 DM’li hastanın 6.5 yıl takibi sonunda sıkı glisemik kontrol sağlanan hastalarda (HbA1c:%7.2), konvansiyonel tedavi alan gruba (HbA1c:%9.1) göre mikroalbuminüri gelişmesinde %34, makroalbuminüri gelişmesinde %44 risk azalması gözlenmiştir . DCCT hastalarının uzun süreli takiplerinden oluşturulan Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) çalışmasında 8 yıllık takipte yoğun tedavi alan hastalarda mikroalbuminüride %49 risk azalması gözlenmiştir. DCCT’de yoğun insülin tedavisinin mikroalbuminüriden aşıkâr nefropatiye ilerlemeyi önlemede faydası gösterilememiştir. Buna rağmen EDIC çalışmasında yoğun tedavi alan grupta aşıkâr nefropati gelişme riski %84 daha az bulunmuştur . UKPDS çalışmasında Tip 2 DM’li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü (HbA1c’de %0.9’luk düşüş) ile mikroalbuminüride %33, 12 yıl boyunca boyunca kreatinin değerleri iki katına ulaşan hasta sayısında %74 oranında azalma saptanmıştır.

Kan basıncı kontrolü: Hipertansiyon kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Genellikle de mikroalbuminüri geliştikten 2-5 yıl sonra ortaya çıkar. Diyabet olmayan proteinürlü hastalarda kan basıncının düşürülmesi ile böbrek yetmezliği ilerlemesinin yavaşladığı bilinmektedir. Bu nedenle DM’lilerde daha düşük kan basıncı hedefleri ortaya konulmuştur. Bu hastalarda kan basıncının başlangıç için 130/85 mmHg düzeylerinin altında olması amaçlanırken, proteinürik olgularda 125/75 mmHg düzeyinin altı hedef olarak verilmektedir. KB kontrolü diyabetli hastalarda, mikroalbuminüri oluşumunu engeller, var olan mikroalbuminüriyi geri döndürebilir, DN var ise ilerlemesini yavaşlatır, mikrovasküler komplikasyon gelişimini geciktirir ve mortaliteyi azaltır. Tedavide RAS bloke etmek amaçlı ACEİ veya ARB’ler kullanılır. ACEİ’nin hemodinamik etkilerine ek olarak glomerül boyut ve geçirgenliğinde (apoptozu ve kollagen sentezini inhibe eder, proliferasyonu azaltır, nitrik oksit inhibisyonunu engeller) etkilediği gösterilmiştir. IRMA-2 (The Irbesartan in patients with type 2 diabetes ve microalbuminuria) çalışmasında irbesartan 150 mg/gün kullanımı ile hastalarda mikroalbuminürinin %24, 300 mg/gün kullanımı ile %38 azaldığı gösterilmiştir. MARVAL (Microalbuminuria Reduction with Valsartan) çalışmasında valsartan ve amlodipin tedavisinin benzer KB’ı kontrolü yapmasına karşın, valsartanın mikroalbuminüriyi daha fazla azalttığı bildirilmiştir (21). RENAAL (Reduction of Endpoints in Noninsülin dependent Diabetes Mellitus with Anjiotensin II antagonist Losartan) ve IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy) çalışmalarında sırasıyla losartan ve irbesartan tedavilerinin DN’li hastalarda SDBY’ne ilerlemeyi

anlamli şekilde azalttiğı rapor edilmiştir . Yapılan bu çalışmalar aynı zamanda kardiyovasküler morbidite ve mortalitede de azalma olduğunu göstermiştir.

Son yıllarda ACEİ ve ARB ajanlarının beraber kullanımının, bu ilaçların tek kullanımından daha fazla renoproteksiyon sağlayacağı gözlemlenmiştir. Ancak kombinasyon tedavisinin ek fayda sağlamadığı, hatta yan etkilerde artışa neden olduğunun belirtildiği çalışmalar da vardır . Bu verilerin ışığında, DM’li hastalarda bazal kreatinin seviyesinin %30 artması ve 2-3 hafta içinde stabilleşmesi durumunda ACEİ ve/veya ARB tedavisi kesilmemelidir.

Tip 2 DM’li ve nefropatili hipertansif hasta grubunda renin inhibitörü olan aliskirenin losartan tedavisine eklenmesi ile albuminüride losartanın tek başına tedavide kullanıldığından %20 ek azlama olduğu gösterilmiştir . Ayrıca, diltiazem ve verapamil gibi nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinin de proteinüriyi azaltıcı etkileri vardır .

Son zamanlarda, DN tedavisinde oksidatif stresi azaltmak amaçlı sentetik tripenoid olan bardoksolon metil kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. BEAM (29) alışmasında DN olan 227 hasta 52 hafta takip edilmiş 4 hafta içinde GFH’da anlamlı artış saptanmış, ancak ilaç kesilince 4 hafta içinde bazal değerlerine geri döndüğu saptanmış. Bununla birlikte, bardoksolon tedavisinin GFH’da artışla beraber KB değerlerinde ve albüminüride artışa neden olduğu, SDBY’ni ve kardiyovasküler ölümleri azaltmadığı gösterilmiştir .

Ayrıca, İGÜ inhibisyonu (Aminoguanidin, Pyridorin), endotelin inhibisyonu (Avosentan, Atrasentan), TGF-β inhibisyonu (Pirfenidon) ve Vitamin D reseptör aktivasyonu (Parakalsitol) gibi tedaviler üzerinde de çalışılmaktadır .

Hiperlipidemi tedavisi: DM’li hastalarda hiperlipidemi siktir, ateroskleroza ve böbrek hasarının ilerlemesine neden olur. Hedef değerler; LDL <100 mg/dl (eğer koroner arter hastalığı varsa <70 mg/dl), Trigliserit <150 mg/dl, HDL kadınlarda >50, erkeklerde >40 mg/dl olacak şekilde statin, fibrat veya kombinasyon tedavisi verilmelidir. Yapılan çalışmalarda hiperlipidemi tedavisinin proteinüriyi azaltabildiği ve GFH’ını koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca ratlarla yapılan çalışmalarda simvastatin kullanımının tubulointerstisyel fibrozisi, mezengial matriks kalınlaşmasını ve albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir .

Diyet tedavisi: Tüm DM’li hastalarda ilk uygulaması gereken yaşam tarzı değişiklikleridir. (Düzenli egzersiz, sigara ve alkol kullanılmaması, kişinin ideal kilosuna ulaşması, tüketilen tuz oranının azaltılması). Düşük proteinli diyet uygulamasının hangi mekanizma ile böbrek hasarının ilerlemesini azalttığı hala tam olarak bilinmemesine rağmen, lipid profili ve glomerüler hemodinamideki iyileşme ile

ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük proteinli diyetin DN ilerlemesini yavaşlattığını gösteren sonuçlar olmakla birlikte, böbrek fonksiyonlarında anlamlı iyileşme yapmadığına dair sonuçlarda vardır . Hastaya sıkı diyet önerisinde bulunurken malnutrisyona neden olunmamalıdır.

Kalıcı renal replasman tedavisi: SDBY'e ilerleyen DN'li hastalarda kalıcı renal replasman tedavisi hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir. Bu hastalar üremik semptomlara, hiperpotasemiye ve sıvı retansiyonuna daha hassas oldukları için diyalize başlama zamanı diğer grup hastalara göre daha erken olmaktadır. Ortalama GFH 15 ml/dk olduğunda mutlaka diyaliz hazırlığı yapılmalı ve gerekirse diyalize başlanılmalıdır. Diyaliz tedavisi gören DM'li hastaların DM olmayanlara göre yaşam sürelerinin daha kısa olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda ana mortalite nedeni kardiyovasküler olaylardır ve iki diyaliz tedavisinin mortaliteye etkisi açısından net bir farklılık saptanmamıştır. DM'li hastalarda hemodiyaliz mi periton diyalizi mi kararını verirken birinin diğerine üstünlüğünün olmadığı akılda tutulmalı avantaj ve dezavantajları iyi düşünülerek karar verilmelidir. DM'li hastaların damar yolu sorunları, otonomik nöropatileri ve stabil olmayan kardiyak hemodinamileri nedeniyle genç hastalarda periton diyalizine öncelik verilebilir. Böbrek naklinde hastanın yaşam kalitesi diyalize göre çok daha yüksektir. Nakil düşünülen DM'li hastaların nakil öncesi özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından dikkatli incelenmesi ve Tip 1DM'li hastalarda böbrek ve pankreas naklinin beraber yapılması sonuçların daha başarılı olmasını sağlamaktadır (13).

2.3. D VİTAMİNİ

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir gurup steroldur. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir.

2.3.1. D vitamini fizyolojisi:

D vitamini, çok işlevli bir hormon olup , bağışıklık sisteminin regülasyonundan iyon metabolizmasına kadar birçok temel fonksiyonu etkilemektedir. Asıl görevi, iskelet sisteminde kalsiyum ve fosfat dengesini düzenlemesi ve kemik mineralizasyonu olup, iskelet dışı görevleri de bulunmaktadır . Vitaminin insandaki temel kaynağının güneş ışınlarına maruziyet olduğu bilinmektedir. Yağda çözünmekte ve yağ dokusunda depolanmaktadır . Günlük D vitamini ihtiyacının ancak %30'u besinlerle, geri kalanı da epidermiste bulunan dehidrokolesterolün güneş ışığıyla fotokimyasal tepkimeye girmesi sonucu karşılanmaktadır . Bu endojen sentez sırasında epidermiste bulunan

dehidrokolesterol 7-dehidrokolesterolle dönüşmekte; 7 dehidrokolesterol, karaciğerde 25-hidroksi vitamin D₃'e [25(OH)D₃]; böbreklerde de vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃'e [1,25(OH)2D₃] dönüşmektedir (8-10). Serumda bulunan 25(OH)D₃, D vitamini reseptörlerine bağlanarak ince bağırsaklardan kalsiyum ve fosforun; böbreklerden de kalsiyumun geri emilimini artırarak plazma mineral dengesini ve kemik gelişimini düzenlemektedir (8). Bu mekanizmanın işlemesi, paratiroid bezlerini doğrudan inhibe ederek parathormon düzeyini azaltmakta ve serum kalsiyum miktarının artmasını sağlamaktadır (11). Kolekalsiferol, öncelikle yağ dokusunda depolandığından, vücut yağ oranının artması, kolekalsiferolün biyoyararlılığını azaltmaktadır. Aktif metabolit 1,25(OH)2D₃ olmasına rağmen, serum D vitamini düzeyi, alım ve endojen üretim; yarılanma ömrü uzun olan ve depo D vitamini düzeyini yansıtan serum 25 hidroksi D₃ [25(OH)D₃] düzeyi ile değerlendirilmektedir. D vitamini yetersizliği ve eksikliği için kesme noktası 20 ng/mL olup, 50 ng/mL ve üzeri yeterli kabul edilmektedir (14).

Tablo 2.2: Serum 25(OH)D₃ düzeyine göre D vitamini durumu

Serum 25(OH)D ₃ Değerleri		D Vitamini Durumu
ng/mL	nmol/L	
<12	< 30	D vitamini eksikliği (deficiency)
12-20	30-50	D vitamini yetersizliği (insufficiency)
≥ 20	≥ 50	Yeterli D vitamini düzeyi
> 50	> 125	Potansiyel olumsuz etkiler

D Vitamini Reseptörleri

Vitamin D reseptörleri vasküler düz kas, endotel ve kardiyomiyositleri içeren geniş doku dağılımı gösterir (6). Ayrıca 25(OH)D hem vasküler düz kas hem de endotel hücrelerde 1,25(OH)2 D'ye dönüşüyor olabilir. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D hücre membranı ve sitoplazmadan geçer, vitamin D reseptörüne bağlanacağı nukleusa ulaşır. Vitamin D reseptörü ve 1,25(OH)2 D kompleksi, retinoik asit x-reseptörüne bağlanarak protein sentezini indükleyen nükleer transkripsiyon faktörü olarak davranır. 1,25(OH)2 D; direkt veya indirekt olarak böbrekte renin üretimi, pankreasta insülin üretimi, lenfositlerden sitokin salınımı, kardiyomiyosit ve vasküler düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu içeren iki yüze yakın geni regüle eder (15).

D Vitamininin Fonksiyonları

1,25(OH)₂ D'nin majör fonksiyonu plazma kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Duodenumdan kalsiyum ve ileumdan fosfor emilimini artırır (16). D vitamini olmadığında diyetdeki kalsiyumun ancak %10-15'i ve fosforun ise %60'ı emilebilmektedir. Vitamin D olduğunda ise bu oran kalsiyum için %30-40, fosfor için %80'e çıkar (17). 1,25(OH)₂ D plazma kalsiyum seviyesinin devamı için 1,25(OH)₂ D böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. 1,25(OH)₂ D'nin diğer görevleri arasında kemik rezorpsiyonunu arttırmak, PTH sentez ve salınımını azaltmak, insülin yapımını arttırmak, renin sentezini azaltmak, miyokardiyal kontraktiletiyi arttırmak bulunur. Aynı zamanda 1,25(OH)₂ D, T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımı, B lenfositleri aktive ederek Ig sentezini arttıran katalisidin denen bir maddenin yapımını sağlayarak immunmodülatör olarak fonksiyon görür (18).

2.3.2. Tip 2 diyabet gelişiminde D vitaminin rolü

T2D(Tip 2 diyabet) ve D vitamini ilişkisi, ilk kez Gedik ve Akalın tarafından 1986 yılında D vitamini eksikliği olan görece dört sağlıklı kişide, insülin salınımının bozulması ve 6 ay süre ile D vitamini verildikten sonra insülin normale döndüğünün belirlenmesi ile gündeme gelmiştir .

D vitamini ile T2D arasındaki fizyolojik ilişki detaylı bir şekilde incelenmiştir. Yetersizliği, glukagon salınımını değiştirmeden elektrik bağımlı seçici olmayan Ca²⁺ kanalları üzerinden hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonunu artırarak insülin salınımını azaltmaktadır . D vitamini reseptörleri; beta hücrelerinde ve periferde, insüline cevap veren iskelet kası ile yağ dokusu gibi hedef dokularda ve çeşitli hücrelerde bulunmaktadır . D vitamini, beta hücrelerinde bulunan reseptörleri uyararak insülinin salınmasını ve pankreasta bulunan D vitamin bağımlı kalsiyum bağlayan proteinlerin aktifleşmesini sağlamaktadır . Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, D vitamininin glikoza cevap olarak glikoz toleransının sürdürülmesi için gerekli olan normal insülin salınımından sorumlu olduğunu göstermiştir . Bazı çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin, mikrovasküler komplikasyonlardan çok, makrovasküler komplikasyonlara neden olduğu belirtilmiştir . T2D; insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu gibi iki temel metabolik eksiklik sonucu ortaya çıkmaktadır . Hayvan çalışmaları vitaminin, insülin duyarlılığı ve salınımı ile glikoz toleransının sürdürülmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir .

a) İnsülin direnci: D vitamini reseptörleri, yağ dokusu ve iskelet kasında bulunmakta olup, periferik insülin duyarlılığının belirlenmesinde rol oynamaktadır . D vitamini insülinin işlevini, insülin reseptörünün ifadesini güçlendirerek ya doğrudan ya

da hücre içi ve hücre dışı kalsiyum akışını değiştirerek dolaylı etkilemektedir . Kalsiyum, insülinle tepkimeye giren iskelet kası ve yağ dokusu gibi insüline cevap veren dokularda, hücre içi süreçlerde etkili olup, Ca^{+2} 'un oldukça dar bir aralıkta değişmesi, insülinin optimal düzeyde işlev görmesini sağlamaktadır. Bu nedenle temel olarak insülinin hedef dokularındaki hücre içi Ca^{+2} 'un değişmesi, periferik insülin direncine yol açarak insülin sinyalizasyonunu bozmakta ve glikozu hücre içine taşıyan Glut-4 aktivitesinin azalmasına yol açabilmektedir . D vitamini yetersizliğinde, kalsiyum emilimi azaldığı için, sekonder olarak parathormon salgılanmakta; böbreklerden kalsiyum geri emilimi artmaktadır. Bu durum, hücre içi kalsiyum düzeyini arttırarak insülinin hedef hücrelerde işlev görmesi için gerekli olan hücre içi kalsiyum akışının algılanmasını inhibe etmekte ve insülin duyarlılığını azaltmaktadır . İnsülin duyarlılığının azalması, paratiroid hormon salınımını arttırmaktadır . D vitamini yetersizliği, paratiroid hormon salgılanmasına neden olarak hücre içi kalsiyum artışına yol açmaktadır. Uzamış hücre içi kalsiyum yüksekliği, insülinin hedef hücrelerde etkimesi için gerekli olan hücre içi kalsiyum akışını algılanmasını inhibe etmektedir . Bu şekilde düşük D vitamini düzeyinin bir sonucu olarak artan parathormon, beta hücrelerinden insülin salınımını olumsuz etkilemektedir .

b) Beta hücre disfonksiyonu: D vitamini, bazal insülin salınımını etkilememekle birlikte, glikoz artışına cevap olarak salınan insülin düzeyini etkilemektedir . D vitamininin dolaşımdaki aktif formu olan $1,25(OH)_2D_3$; beta hücrelerindeki D vitamini reseptörlerine bağlanarak hücre dışı ve hücre içi kalsiyum akışını düzenlemektedir. İnsülin salınımı, kalsiyum bağımlı bir süreç olup, kalsiyum akışındaki değişiklikler, beta hücrelerinin insülin salgılamasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir . Buradaki temel mekanizma; D vitamini eksikliği veya yetersiz kalsiyum alımının, beta hücresindeki hücre dışı ve hücre içi kalsiyum havuzları arasındaki dengeyi bozması ve glikoza cevap olarak oluşan insülin salınımını kesintiye uğratmasıdır . Beta hücrelerinden insülin salınması, akut hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak gerçekleşmektedir (19).

2.3.3. D Vitamini ve Diyabetik Nefropati

D vitamininin proteinüriyi azaltıcı etkisinin farklı mekanizmalar ile oluşabileceği ileri sürülmektedir. İlk olarak, D vitamininin renin transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir . Renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun hem hemodinamik hem de nonhemodinamik mekanizmalar ile proteinüriye yol açabileceği bilinmektedir (58). İkinci olarak, D vitamininin pankreas beta hücre fonksiyonunu düzelttiği ve periferik insülin duyarlılığını arttırmasıdır . İnsülin direnci ve diyabet proteinüri için risk faktörleridir . Üçüncü olarak, D vitamininin hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozis gelişiminde direkt etkileri vardır . D vitamini eksikliği olan ratlarda, D vitamini ile

tedavinin podosit apopitozisini azalttığı; glomeruloskleroz önlediği ve albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (20).

Preklinik modellerde vitamin D'nin selektif aktivatörü olan paracalcitol ile albuminüri azaltılmış, kronik böbrek hastalığına progresyon yavaşlatılmış ve serum elektrolitlerinde minimal değişiklik saptanmıştır. Diyabetik farelerde vitamin D reseptörünün uzaklaştırılması ile şiddetli albuminüri ve glomerulosklerozis gözlenmiştir. Diyabetik nefropati modellerinde paracalcitol ile ARB kombinasyonu ile renal renin ekspresyonunda azalma ile ilişkili olarak, glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısında korunma, albuminüri gelişimi ve glomerulosklerozis azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Mutant ratlarda vit D reseptör gen kaybı ile hiperreninemi, yüksek kan basıncı ve kardiyak hipertrofi gelişimi gözlenmiş ve wild tip ratlara göre mutant ratlarda daha ağır nefropati gelişimi saptanmıştır. Bu nedenle vit D'nin RAAS regülasyonu ile hiperglisemi ilişkili renal hasarlanmada koruyucu rolü olduğu düşünülmüştür(21).

Sonuç olarak, D vitamini yetersizliği renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, kan basıncı artışı ve glukoz metabolizmasındaki bozulmaya yol açarak ve direkt hücresel etkileriyle podosit kaybı ve glomeruloskleroza katkıda bulunarak idrarla protein kaybına neden olabilmektedir (22).

3. MATERYAL VE METOT

Tez çalışmamız 27.11.2019 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Etik Kurul'u onayı (2019/50 sayılı) alınarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerinde 2016-2019 yılları arasında takip edilen 18 yaşından büyük olup 24 saatlik idrar tetkiki yapılmış olan Tip 2 DM hastalarının dahil edilmesi planlanmıştır. Her hangi bir malignite öyküsü olan ve veri eksikliği saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilmeye uygun görülen hastaların dosyasından DM tanı yaşı, cinsiyet, sigara ve alkol kullanım durumları gibi demografik özellikleri incelendi ve kaydedildi. Elektronik sistem veya hasta dosyasından serum üre, kreatinin, GFR, AST, ALT, Total Protein, albümin, ürik asit, 25(OH)D3 düzeyi, HgbA1c, tam kan sayımı (lökosit, hemoglobin, platelet), açlık kan glikoz düzeyi ve 24 saatlik idrar protein düzeyi değerleri elde edildi ve kaydedildi.

24 saatlik idrar proteinüri düzeyleri (immünotürbidimetrik olarak Siemens Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) otoanalizöründe analiz edildi. Hastalar albuminüri düzeyine göre gruplandırıldı. İdrar albuminüri düzeyi; 0-30 mg olanlar normoalbuminürik, 30-300 mg arasında olanlar mikroalbuminürik, albuminüri düzeyi >300 mg olanlar ise makroalbuminürik olarak değerlendirildi.

Hastaların 25(OH)D3 düzeyleri Thermo-Spectra System cihazında HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemi ile ölçüldü. 25(OH)D3 için referans aralığı <12 ng/ml vitamin D eksikliği, 12-20 ng/ml vitamin D yetersizliği, >20 ng/ml yeterli vitamin D düzeyi olarak belirlendi. Her hastanın kliniğimizde ölçülen ilk vitamin D düzeyleri kullanıldı. Tekrarlayan ölçümler dikkate alınmadı.

Kreatinin Beckman Coulter Synchron Lx cihazında Beckman Coulter kitleri ile serum ve idrarda jaffe yöntemi ile hesaplandı. Normal değerler kadınlar için; 0.6-1.1 mg/dl, erkekler için; 0.7-1.3 mg/dl olarak kabul edildi.

Göz konsültasyonları ve göz poliklinik başvuruları incelenerek diyabetik retinopati (DRP) varlığı incelendi ve kaydedildi.

İstatistiksel analizde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 paket programı ve Microsoft Excel 2016 programları kullanıldı. Tanımlayıcı

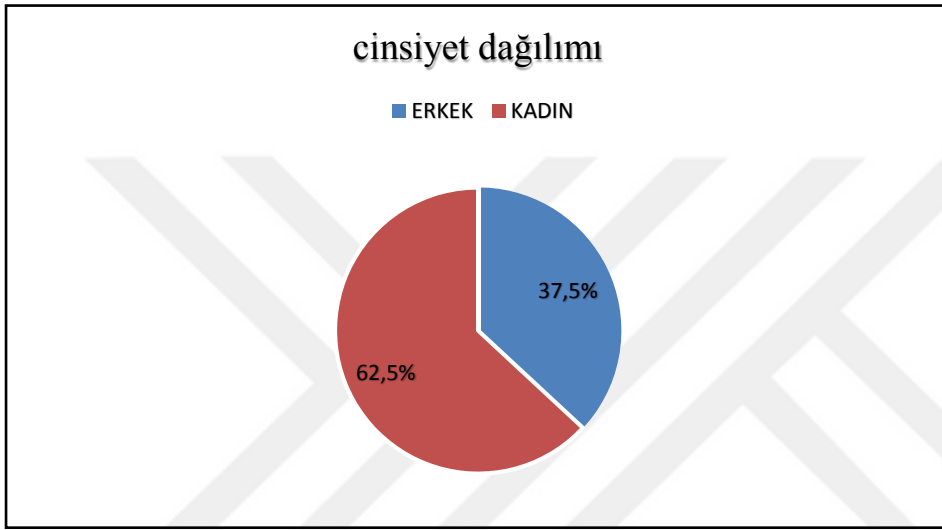
istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma, ortanca gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Bağımsız kategorik verilerin karşılaştırılması Pearson's Chi-Square, normal dağılan bağımsız sayısal değişkenler independent samples t-testi ve One Way ANOVA ile bağımlı değişkenler Paired Sample t Test kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılmayan bağımsız sayısal değişkenler Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis Testi ile bağımlı değişkenler Wilcoxon Signed Rank test ile karşılaştırıldı. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05 'in altında olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya 139 hasta dahil edildi. Hastaların 87'ü kadın olup hastaların ortalama yaşı $56.2 \pm 10,25$ yıl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama boyu $162,4 \pm 9,34$ cm, ortalama ağırlığı $81,83 \pm 15,42$ ve ortalama BMI $30 \pm 10,5$ olarak saptandı. Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de sunulmuştur.

Şekil 4.1: Hastaların cinsiyet dağılımı



Hastaların BMI düzeyine göre gruplandırıldığında çoğunun BMI düzeyinin 25'in üzerinde olduğu, hastaların yine çoğunun ACE inhibitörü veya ARB ajanı kullandığı gözlemlendi. Bunun yanında hastaların 30'ünde DRP mevcut idi. Hastaların demografik verilere göre yüzdesel dağılımları Tablo 4.1'de sunulmuştur. Hastaların laboratuvar değerleri ise Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.1: Ek hastalık, ilaç kullanımı, komplikasyon gibi bazı demografik özellikler:

Özellik	Sayı	Yüzde (%)	
BMI	<18,5	5	3,5
	18,5-24,9	22	15,8
	>25	112	80,5
HT	>120/80 mmHg	106	71
ACE inhibitörü	kullanan	83	59,7
ARB	kullanan	56	40,3
Alkol	kullanan	5	3,6
Sigara	kullanan	9	6,5
DRP	var	30	21,6

BMI: Beden Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü , ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, DRP: Diyabetik Retinopati

Tablo 4.2: Hastaların Laboratuvar Değerleri

Parametre	Ortalama±SD	Normal aralık
Üre (mg/dl)	98±10,831	17-43
Kreatin (mg/dl)	0.79±0,24	0.5-0.9
Total Protein (g/dl)	7.39±0,43	6.4-8.3
Albümin (g/dl)	4.61±0,41	3.9-4.9
Ürik Asit (mg/dl)	4,98±1,32	2.4-5.7
AST (U/dl)	19,06±6,56	<31
ALT (U/dl)	22,58±10,67	<33
Sodyum (mmol/L)	140,13±2,46	136-146
Potasyum (mmol/L)	4.61±0,41	3.5-5.1
Kalsiyum (mg/dl)	9.69±0,42	8.5-10
Fosfor (mg/dl)	3.67±0,51	2.6-4.5
Magnezyum (mg/dl)	1.81±0,24	1.6-2.6
Hgb (g/dl)	13.14±1,63	11-14
Vitamin D (ng/ml)	18,94±14,44	<ul style="list-style-type: none">• <12 ng/ml: vitamin D eksikliği• 12-20 ng/ml: vitamin D yetersizliği• >20 ng/ml: yeterli vitamin D düzeyi
Açlık kan şekeri (mg/dl)	171.45±60,48	<105
HbA1c (%)	8,05±1,66	4-6
Albuminüri (mg/24 saat)	177,49±166,55	<ul style="list-style-type: none">• <30: normoalbuminüri• 30-300:mikroalbuminüri• >300:makroalbuminüri

AST:Aspartat Aminotransferaz, ALT:Alanin Aminotransferaz, HbA1c:Hemoglobin A1c, HGB: Hemoglobin

Hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırılıp albuminüri düzeyine göre kıyaslandı. Makroalbuminüri sıklığı erkeklerde % 4.3, kadınlarda ise % 3,6; mikroalbuminüri sıklığı erkeklerde %17,3, kadınlarda ise %40.3, normoalbuminüri sıklığı ise erkeklerde %15,8, kadınlarda ise %18.7 olarak saptandı. İki cinsiyet arasında albuminüri düzeyine göre hasta dağılım oranları arasında Tablo 4.3'te gösterildiği gibi anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 4.3: İki cinsiyette albuminüri düzeyine göre hastaların dağılım sıklığı

CİNSİYET	ERKEK	KADIN	P
MİKROALBUMİNÜRİK	24 (%17,3)	56(%40,3)	
NORMOALBÜMİNÜRİK	22 (%15,8)	26 (%18,7)	0,095
MAKROALBUMİNÜRİK	6 (%4,3)	6 (%3,6)	

İki cinsiyet arasında idrarda albuminüri düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.. Tablo 4.4'te veriler sunulmuştur.

Tablo 4.4: Cinsiyete göre idrar albuminüri düzeyleri

CİNSİYET	ERKEK	KADIN	P
ALBUMİNÜRİ (medyan)	154 (50-1100)	115 (38-785)	0,091

İki cinsiyet arasında serum vitamin D düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Veriler Tablo 4.5'te veriler sunulmuştur.

Tablo 4.5: Cinsiyete göre serum vitamin D düzeyleri

CİNSİYET	ERKEK	KADIN	P
Vitamin D	17,07 ± 9,93	20,06 ± 16,52	P:0,834

Hastalar albuminüri düzeylerine göre gruplandırıldı. Hastaların 80'i normoalbuminürik, 48'i mikroalbuminürik ve 11'ü makroalbuminürik idi. Bu hastalar yaş, cinsiyet, açlık kan glukozu, GFR düzeyi, vitamin D düzeyi ve HbA1c düzeyleri, DRP sıklığı açısından kıyaslandı.

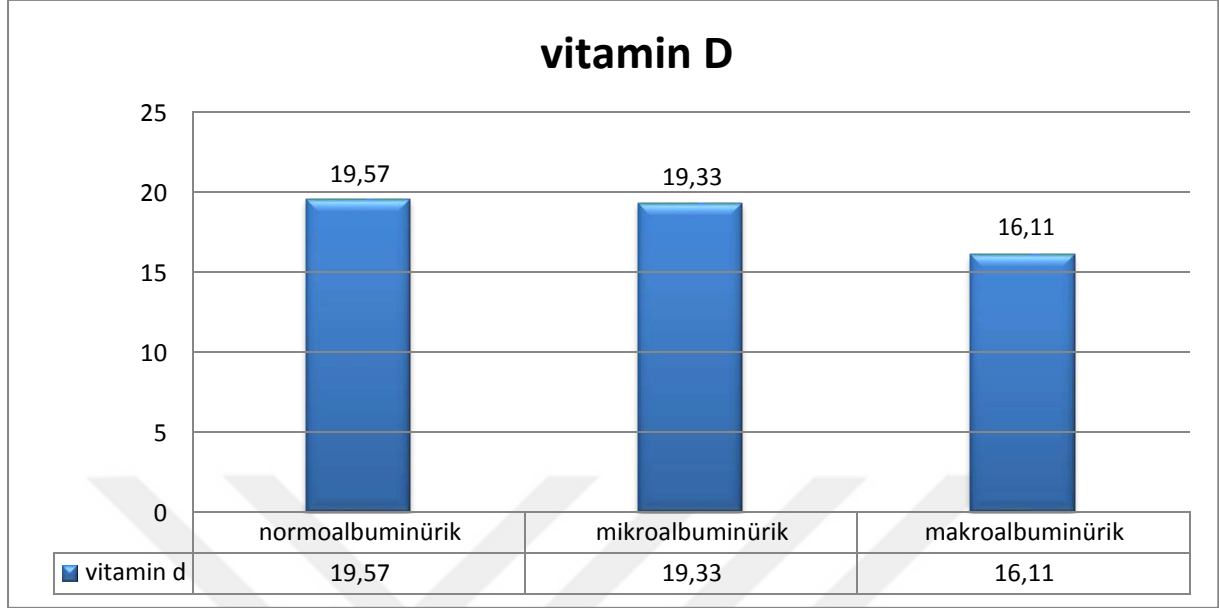
Çalışmamızda vitamin D açısından normoalbuminüri-mikroalbuminüri (P1), normoalbuminüri-makroalbuminüri (P2) ve mikroalbuminüri-makroalbuminüri (P3) kıyaslamaları arasındaki tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı. Kreatinin açısından ise hem mikro hem de normoalbuminüri grubunda makroalbuminüri grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmakla beraber, normo-mikroalbuminüri grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Veriler Tablo 4.6, Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4' te sunuldu.

Tablo 4.6: Albuminüri düzeyine göre gruplandırılan hastaların kıyaslanması

Parametre	Mikroalbuminüri	Normoalbuminüri	Makroalbuminüri	p
N	48(%34,5)	80(%57,6)	11(%7,9)	
Yaş	57,71 ± 9,53	55.16 ± 10.68	57,27 ± 10,16	0,272
Cinsiyet	22E (%15,8) /26K (%18,7)	24E (%17,3) /56K (%40,3)	6E (%4,3) /5K (%3,6)	0,095
Açlık Glukozu	174.65±64,79	167,14±56.27	185,18 ± 73,18	0,642
Kreatinin	0.8±0.25	0.74±0.17	1,02± 0.44	0,015
GFR	87,56±20,96	91,94±16,66	74,64 ± 29,35	0,047
Vit.D	19,63±13,83	19,09±15,46	14,89±8,37	0,547
HbA1c	8.12±1.73	7.97±1.65	8.33 ± 1.57	0,667
DRP sıklığı	17 (%12,2)	8 (%5,8)	5 (%3,6)	0,001
P1: Normoalbuminüri vs Mikroalbuminüri P2: Normoalbuminüri vs Makroalbuminüri P3: Mikroalbuminüri vs Makroalbuminüri Kreatinin: p1: 1,000, p2: 0,012, p3:0,072				

DRP: Diyabetik Retinopati, HbA1c: Hemoglobin A1c

Şekil 4.2: Albuminüri düzeyine göre serum vitamin D düzeyleri



Hastalar serum vitamin D düzeylerine göre gruplandırıldı. Serum vitamin D düzeyi >20 ng/ml saptanan hastalar “normal”, serum vitamin D düzeyi <20 ng/ml saptanan hastalar ise serum vitamin D düzeyi “düşük” olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki hastaların 50’sinde serum vitamin D düzeyi normal idi. Vitamin D değeri normal olan grupta ortalama vitamin D 32,84 vitamin D düzeyi düşük olan grupta ise serum vitamin D 10,62 düzeyi olarak hesaplandı.

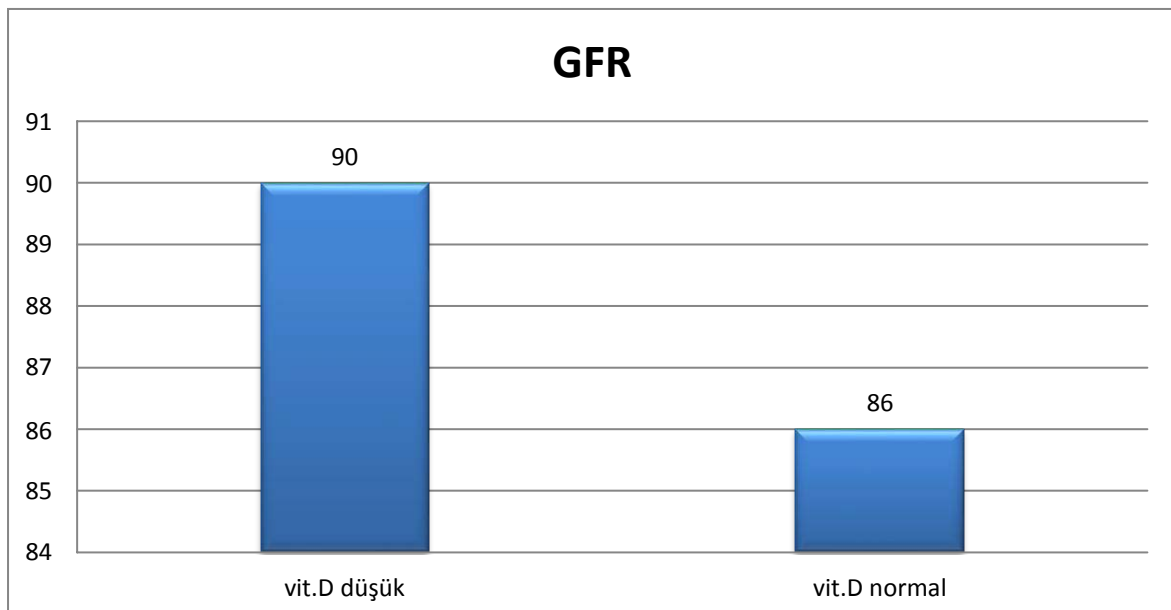
Vitamin D düzeyi düşük olan grubun vitamin D düzeyi normal olan gruba göre daha genç olduğu ve DRP sıklığının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Vitamin D düzeyi düşük olan grupta açlık glukoz, GFR ve albuminüri düzeyleri daha yüksek iken, kreatinin düzeyi daha düşük olarak bulundu. İki grup arasında HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Bu parametrelerin sayısal verileri Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4.7: Hastaların serum Vit.D düzeyine göre gruplandırılarak kıyaslanması

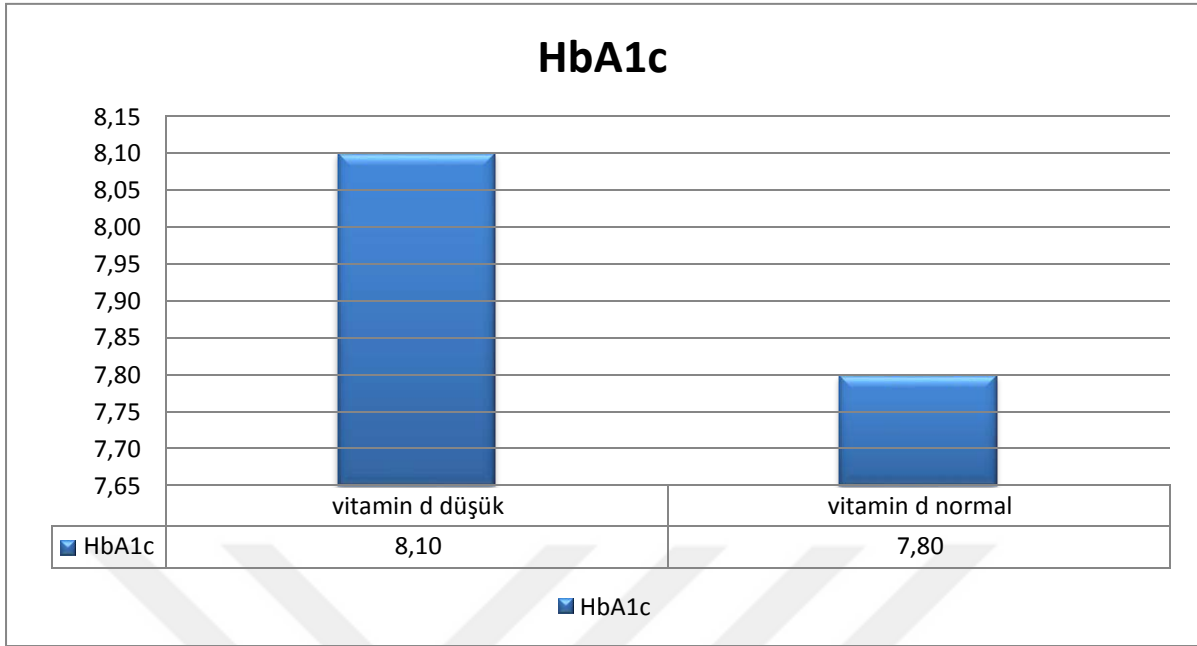
Parametre	Serum Vit.D Düşük	Serum Vit. D Normal	P
N	89 (%64)	50 (%36)	
Yaş	55,15±11,36	58,1±7,67	0,131
Cinsiyet (E/K)	34E(%24,5)/55K(%39,6)	18E (%12,9) /32K (%23)	0,797
Açlık Glukozu	177,92±62,44	159,92±55,56	0,085
Kreatinin	0,78±0,26	0,80±0,19	0,248
GFR	90,69±21,41	86,16±16,44	0,085
Albuminüri	181,93±177,72	169,58±145,94	0,669
HbA1c	8,19±1,65	7,80±1,67	0,523
DRP sıklığı	22(%14,8)	11(%7,4)	0,442

DRP: Diyabetik Retinopati, HbA1c: Hemoglobin A1c

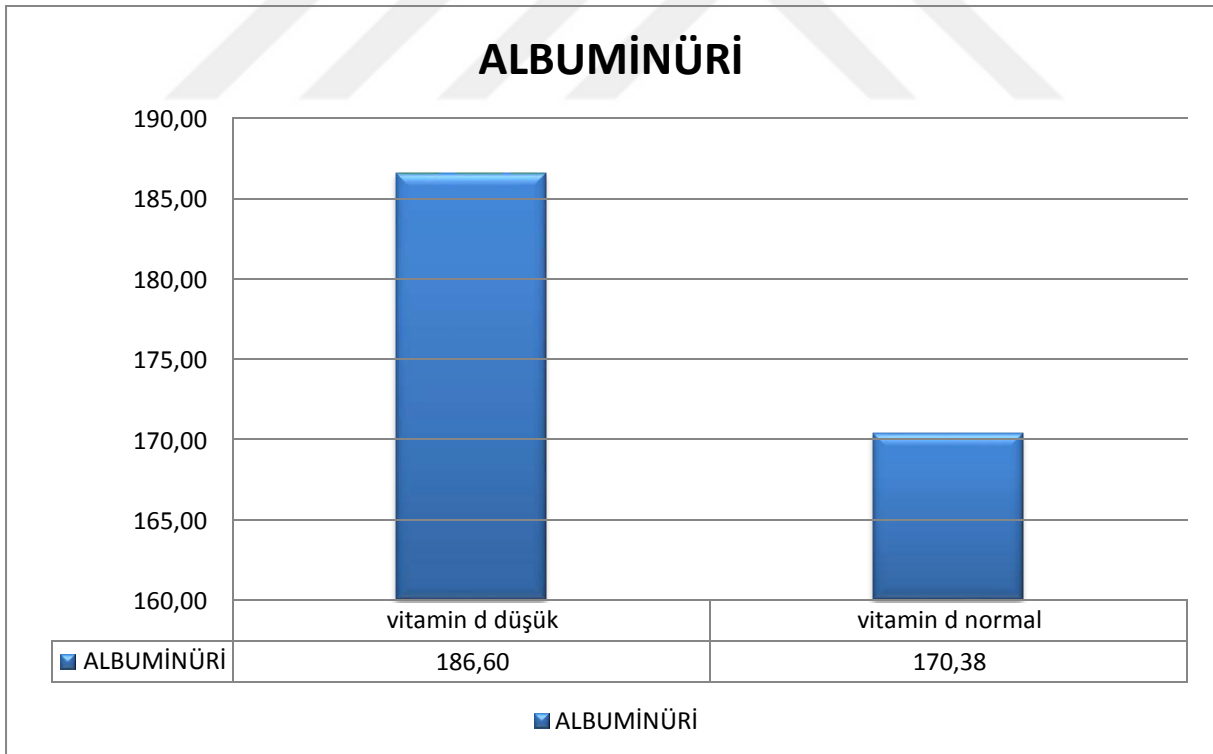
Şekil 4.3: Serum vitamin d düzeyine göre GFR düzeyleri



Şekil 4.4: Serum vitamin D düzeyine göre HbA1c düzeyleri



Şekil 4.5: Serum vitamin D düzeyine göre albuminüri düzeyleri



Serum vitamin D düzeyi ile Üre , Kreatinin , Albümin , Ürik asit , Ca düzeyleri arasında pozitif yönlü; GFR , K , PTH , Mg , Albüminüri düzeyleri arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Veriler Tablo 4.8’de sunulmuştur.

Tablo 4.8: Serum Vitamin D düzeyinin diğer parametreler ile olan korelasyon analizleri

Parametre	r	p
Üre	0,062	0,468
Kreatinin	0,2478	0,139
GFR	-0,118	0,139
Serum albumin	0,074	0,385
Ürik Asit	0,16	0,059
K	-0,34	0,69
Ca	0,187	0,027
Mg	-0,21	0,013
PTH	-0,170	0,047
Albuminüri	-0,41	0,629

5. TARTIŞMA

D vitamini eksikliği son zamanlarda DM hastalarında böbrek fonksiyonlarındaki düşüş için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, bir meta-analiz, D vitamininin proteinüriyi iyileştirebileceğini ve kan basıncından ve glikoz kontrolünden bağımsız olarak DM hastalarında böbrekleri koruyabildiğini göstermiştir . Bu veriler ışığında, çalışmamızda Tip 2 DM’li hastalarda albüminüri ile D vitamini yetersizliği arasında bir ilişki aradık, ancak normoalbuminürik ve mikro veya makroalbuminürik hastalar arasında D vitamini düzeyi açısından anlamlı bir fark saptamadık.

Yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyleri ile diyabet prevalansı arasında ters bir ilişki bulmuştur. Pittas ve ark. kadınlar arasında daha yüksek D vitamini seviyelerinin daha düşük T2DM riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (23). Liu ve ark . yüksek D vitamini seviyesine sahip bireylerin T2DM insidansının %40 daha düşük olduğunu bildirmiştir. Gagnon ve ark . diyabet gelişen deneklerin 5 yıllık takibi sırasında diyabetsiz kalanlara göre D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Pietschmann ve Isaia çalışmalarında dolaşımdaki düşük D vitamini konsantrasyonları ile diyabet prevalansı ve bozulmuş glikoz toleransı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (24).

Scragg ve ark. ve Suzuki ve ark. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) deneklerindeki gözlemsel çalışmalarında, erkeklerde ortalama D vitamini seviyesi konsantrasyonunun kadınlardan anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (25). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine ortalama D vitamini seviyesi erkeklerde (17.07 +/- 9.93 ng/ml) kadınlara (20.06 +/- 16.52 ng/ml) göre daha düşük saptandı. Fakat her iki cinsiyet arasında D vitamini düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı (p:0.834). Diaz ve ark. çalışmasında diyabetli yetişkinlerin %48.9'unda D vitamini eksikliği ve %36.6'sında D vitamini yetersizliği olduğu bulunmuştur. Biz de çalışmamızdaki tamamı T2DM tanılı bireylerin %64,1'nde D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliği mevcut olup erkeklerin %24,5 ve kadınların % 39,6 da D vitamini seviyesi <20 ng/ml olduğunu saptadık. Çalışmamızda kontrol grubu olmamakla birlikte T2DM hastalarında vitamin D yetersizliği prevalansının literatür ile uyumlu olduğunu gördük.

HbA1c seviyesi, glisemik kontrolün en iyi klinik göstergelerinden biri olarak kabul edilir . Zhou ve ark. T2DM hastalarında D vitamini ve kalsiyum desteği sonrasında daha HbA1c seviyesinin düştüğünü bildirmişlerdir. Tımm'in yaptığı bir çalışmada, yetersiz D vitamini düzeyinin, insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir. HbA1c düzeyinin de D vitamini düzeyiyle ilişkili olduğu ve D vitamini düzeyi azaldıkça, HbA1c düzeyinin arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızda vitamin D seviyesi düşük ve normal olarak ayrılan gruplarda ortalama HbA1c düzeyi ve ortalama AKŞ seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte vitamin D

seviyesi normal olan grupta ortalama HbA1c'nin ve ortalama AKŞ'nin daha düşük olduğunu saptadık. Bu da diğer çalışmaların da önderliğide D vitamininin DM hastalarının glisemik kontrolünde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonlarının kontrol altına alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen diyabetik nefropati, en önemli morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğu ülkede son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedeni diyabetik nefropati olup ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetliler oluşturmaktadır (9). Mikroalbuminüri diyabetik nefropatide progresif renal fonksiyon kaybı için major risk faktörü olup, proteinüri ve renal yetmezliğe ilerlemede ilk basamaktır. Bu nedenle diyabetli hastalarda, albuminüri düzeyinin azaltılması renal korumada esas hedeftir. Bu amaçla tedavide RAAS inhibisyonunu hedefleyen ilaçlar kullanılmaktadır. Her ne kadar bu ilaçlar proteinüriyi azaltma kapasiteleri nedeniyle hem renal hem de kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini geciktirse de, birçok KBH hastasında ESRD ve kardiyovasküler komplikasyonlara ilerleme önlenemez.

2 milyondan fazla katılımcı içeren bir metaanalizde, albüminürinin mortalite ve ESRD ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir. RAAS blokajı altında rezidüel albüminüri/proteinüri miktarı, hem uzun vadede böbrek hastalığına ilerlemede hem de kardiyovasküler komplikasyonlar için güçlü bir belirleyicidir. Rezidüel proteinürinin azalmasını sağlayan yardımcı tedaviler böbrek ve kardiyovasküler korumayı iyileştirebilir.

Yapılan çalışmalarda, D vitamininin kalsiyum fosfor metabolizmasındaki iyi bilinen etkileri yanında çeşitli mekanizmalar ile idrarla protein atılımını, insülin duyarlılığını, inflamasyonu ve kan basıncını etkilediği bildirilmiştir. D vitamininin proteinüriyi azaltıcı etkisinin insülin direnci, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozis üzerindeki direkt etkilerine bağlı olarak oluşabileceği ileri sürülmektedir.

Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar ve NHANES III kohort verileri, 25(OH)D3 vitamini seviyesi ile albüminüri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. İnsuline bağımlı olmayan diyabetik mikroalbuminüri veya makroalbuminüri hastalarda D vitamini düzeylerinin normoalbuminüri olgulara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün idrarla albumin atılımındaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

15068 hastada yapılan, 25(OH)D3 ve spot idrarda albümin/kreatinin oranının değerlendirildiği bir çalışmada, albüminüri prevalansının D vitamini düzeyi düşük olan grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir (p<0.001). Albüminüri ile düşük D vitamini

düzeyi arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, ırk sigara, BMI ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız olduğu tespit edilmiştir (26). Ancak, kesitsel bir çalışma olması nedeniyle, bu çalışma D vitamini düzeyleri ile albuminüri arasında geçici veya kalıcı nedensel bir ilişkinin gösterilmesine izin vermemektedir.

Kim ve ark . yaptıkları çalışmada diyabetik nefropatide ortalama D vitamini düzeyinin 18.4 ± 9.8 olduğunu ve deneklerin %86'sının D vitaminin yetersiz ve %46'sının D vitaminin eksik olduğunu bulmuşlardır . Oh ve ark . erken evre 3 KBH'da ortalama D vitamini düzeyinin 20.4 ng / ml olduğunu ve % 29.9'unun D vitamini eksik olduğunu bulmuşlardır .

Bizim çalışmamızda ise normoalbuminürik grupta ortalama vitamin D düzeyi $19,09 \pm 15,46$, mikroalbuminürik grupta ortalama vitamin D düzeyi $19,63 \pm 13,83$, makroalbuminürik grupta ortalama vitamin D düzeyi $14,89 \pm 8,37$ bulundu. Ortalama vitamin D düzeyi açısından normo-mikroalbuminüri (P1), normo-makroalbuminüri (P2) ve mikro-makroalbuminüri (P3) kıyaslamaları arasındaki tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı. Ancak makroalbuminürik grupta ortalama vitamin D düzeyi istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da normo ve mikroalbuminürik gruba göre daha düşük bulundu. Bu hastalar aynı zamanda yaş, cinsiyet, açlık kan glukozu, GFR düzeyi, HbA1c düzeyleri, RAAS inhibitörü kullanımı açısından kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama kreatinin düzeyi ise hem mikro hem de normoalbuminüri grubunda makroalbuminürik gruba kıyasla anlamlı yüksek saptanmakla beraber, mikro-normoalbuminüri grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Robinson ve ark . çalışmasında D vitamininin mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetiklerde anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuştur . Aksoy ve ark . ayrıca ortalama D3 vitamini konsantrasyonlarının diyabetik retinopatinin şiddetinin artmasıyla düştüğünü göstermiştir . Suzuki ve ark . PDR varlığının serum D vitamini konsantrasyonlarındaki azalma ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (15). Çalışmamızda D vitamini düzeyi, Suzuki ve ark.'nın bulgularına benzer şekilde anlamlı sayıda mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili değildi , bu örneklem grubunun küçük olması ve kreatinin düzeyi 2 mg / dL 'den daha az olan hastaların çalışmaya alınmasıyla açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda literatürün aksine 25(OH)D3 düzeyleri ile albuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, çalışmanın kesitsel olarak planlanmış olması ve alınan hasta sayısı ile ilişkili olabilir. Küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle sonuçlar genelleştirilemez. Bununla birlikte, vitamin

D'nin antiproteinürik etkileri daha çok ratlarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. İnsanlarda yapılan çalışmaların genellikle prospektif olmayışı, az sayıda hastada yapılmış olması ve kullanılan ölçüm yöntemlerinin semikantitatif olması nedeniyle, bu ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla hastada, iyi planlanmış çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın bazı önemli kısıtlamaları vardır. Bu çalışmanın kesitsel tasarımı, düşük 25(OH)D3 seviyeleri ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişki hakkında nedensel çıkarımlar yapılmasını engeller. 1,25-dihidroksi vitamin D seviyesine bakılmaması, küçük örneklem büyüklüğü, diyetle D vitamini seviyesi ve D vitamini takviyesi kullanımı hakkında bilgi bulunmaması, D vitaminin düzeyine mevsimsel durumun etkisine bakılmaması diğer kısıtlamalardır.



6. SONUÇ

25(OH)D3 düzeyi düşük olan grup ile normal olan grup karşılaştırıldığında, albuminüri düzeyi 25(OH)D3 düzeyi normal olan grupta daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.39).

Literatürde D vitamini ile proteinüri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar daha çok retrospektif veya kesitsel planda yapılmıştır. Bu çalışmada da olgu sayısının yeterli olmayışı ve çalışmanın planı sonuçları etkilemektedir. Bu konuda prospektif, yeterli olgunun alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7- KAYNAKLAR

1. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2016 www.turkendokrin.org erişim tarihi: 20/05/16.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th edition, <http://www.idf.org/diabetesatlas>. erişim tarihi: 21.5.16.
3. TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II), 2010
4. Association, A.D., Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes care, 2014. 37: p. S14.
5. Selvin, E., et al., Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. New England Journal of Medicine, 2010. 362(9): p. 800-811.
6. Jorge L. Gross, Azevedo MD, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, And Treatment. Diabetes Care 2005; 28:176–88
7. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul: Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri / Metris Matbaacılık; 2010. p. 1-88.
8. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 911-6
9. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2002; 19 (2): 113-21
10. Wolf G, Ritz E. Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Prevention and Patient Management. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1396–405.
11. Jude EB, Anderson SG, Cruickshank JK, et al. Natural history and prognostic factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Q J Med 2002; 95: 371–7
12. Atasoy, A., A. Abay, and S. Ahbap, Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni, 2015. 53: p. 16-19.

13. Romero-Aroca, P., et al., Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients. *Current diabetes reviews*, 2010. 6(2): p. 88-101
14. F.Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg. Sağlık ve Hastalıkta Kemik Metabolizması. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, J. Larry Jameson, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Biberöglu K. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2013; S.2365-2377.
15. Jameson JL, Weetman AP. D vitamini-hormonu. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlıkker Y. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2004; S.2060-2075.
16. Nagpal, S., S. Na, and R. Rathnachalam, Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*, 2005. 26(5): p. 662-687.
17. Li, Y.C., et al., Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004. 89: p. 387-392.
18. Sun, J., et al., Increased NF- κ B activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006. 291(2): p. E315-E322.
19. Özkan, B. and H. Döneray, vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011. 54(2): p. 99-119.
20. Nagpal, S., S. Na, and R. Rathnachalam, Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*, 2005. 26(5): p. 662-687.
21. Li, Y.C., et al., Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004. 89: p. 387-392.
22. Sun, J., et al., Increased NF- κ B activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006. 291(2): p. E315-E322.

23. Vitamin D and Calcium Intake in Relation to Type 2 Diabetes in Women , Anastassios G Pittas 1, Bess Dawson-Hughes, Tricia Li, Rob M Van Dam, Walter C Willett, Joann E Manson, Frank B Hu
24. Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes , Sarita Bajaj, Raj Pratap Singh, N. C. Dwivedi, Kamaljeet Singh,1 Arvind Gupta, and Manoj Mathur
25. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes and its relationship with glycemic control
26. de Boer, I.H., et al., 25-hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). American Journal of Kidney Diseases, 2007.50(1): p. 69-77.

