

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN**  
**GLİSEMİK KONTROL VE DİYABETİN KRONİK**  
**KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**DR. SELAHATTİN SAĞLAM**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2015**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN**  
**GLİSEMİK KONTROL VE DİYABETİN KRONİK**  
**KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**DR. SELAHATTİN SAĞLAM**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. AHMET KAYA**

**KONYA, 2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez sürecinde isimlerinin bu bölümde yazılmış olması da dahil hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hasta yaklaşımı ve bilgisiyle eğitimime katkıda bulunan çok değerli Uzm. Dr. Mustafa Karaağaç, Uzm. Dr. Bülent Savut, Uzm. Dr. Sami Çiftçi, Uzm. Dr. Mustafa Sağlam, Uzm. Dr. Adem Küçük, Uzm. Dr. Şevket Arslan, Uzm. Dr. Ramazan Uçar, Uzm. Dr. Sinan Demircioğlu'na ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Dostluklarından daima memnun kaldığım Dr. Mehmet Alagöz, Dr. Ramazan Yolaçan, Dr. Muaz Bayram, Dr. Tacettin Akçal, Dr. Yalçın Korkmaz, Dr. Şakir Torun, Dr. Cihangir Yalçın, Dr. Eren Zileligil, Dr. Alican Erdem'e teşekkür ederim.

Her daim hayatta en değerli arkadaşlarımdan biri olarak kalacak Dr. Ali (gakko) Doğan'a farklı satırlar aracılığı ile teşekkür ederim. Durmalı, durulmalı, durulanmalı...

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında emek ve ilgisini hiç yorulmadan, üşenmeden esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Kaya'ya teşekkürü borç bilirim.

Yaptığım her işte emeği olan sevgili aileme; bu zorlu süreçte desteğini, emeğini ve sabrını benden eksik etmeyen sevgili eşim Dr. Gözde Demirci Sağlam'a, hayatıma gün ışığı gibi doğan kızım FEYZA'ya sonsuz sevgiler...

Ekim 2015

Selahattin SAĞLAM

## ÖZET

### DİYABETİK HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN GLİSEMİK KONTROL VE DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Selahattin SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

**Amaç:** Diabetes Mellitus kronik hiperglisemi ile seyreden önemli morbidite ve mortaliteye yol açan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. Çeşitli tedavilere rağmen, diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Birçok çalışmada D vitamini ile diyabet ve komplikasyonları arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı, D vitamini düzeyi ile glisemik kontrol ve diyabetin kronik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Yöntem:** Diyabet tanısı konmuş 18 yaş üzeri 51'i tip 1 diyabetes mellitus, 189'u tip 2 diyabetes mellitus olmak üzere 240 hastanın dosyaları ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak tarandı. D vitamini düzeylerine göre hastaların laboratuvar değerleri, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları karşılaştırıldı. Hastalar D vitamini düzeylerine göre vitamin D düzeyi  $\leq 20$  ng/ml, 21-30 ng/ml arasında, vitamin D düzeyi  $> 30$  ng/ml olarak üç gruba ayrıldı. Malignite, hiperparatiroidi, kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği saptanan hastalarla, beden kütle indeksi  $> 45$  kg/m<sup>2</sup> olanlar, D vitamini preparatı kullananlar ve gebeler çalışmaya alınmadı.

**Bulgular:** Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile diyabet süresi ( $p=0.011$ ) ve A1c arasında negatif korelasyon ( $p<0.001$ ), kalsiyum ile pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.001$ ). Serum D vitamini düzeyleri ile diyabetin mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonları arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda serum D vitamini düzeyleri ile glisemik kontrol (A1c) arasında negatif anlamlı ilişki tespit edilmişse de diyabetin mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonları ile anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu nedenle diyabet ve kronik komplikasyonları üzerinde D vitamini rolünü anlamak için ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** vitamin D, diyabet, A1c, kronik komplikasyon

## **ABSTRACT**

### **THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM VITAMIN D LEVELS ON GLYCEMIC CONTROL AND CHRONIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

**Dr. Selahattin SAĞLAM**

**MEDICAL SPECIALIZATION THESIS**

**KONYA, 2015**

**Introduction:** Diabetes Mellitus is a chronic disease characterized by chronic hyperglycemia which leads to microvascular and macrovascular complications. Despite various treatments, vascular complications in diabetic patients are the most important causes of morbidity and mortality. Vitamin D deficiency is related with the onset of diabetes and severity complications. In this study, our aim is to determine vitamin D levels in diabetic patients and to evaluate the relationship between vitamin D levels according to glycemic control and existence of chronic complications.

**Materials and Methods:** Totally 240 diabetic patients' records were reviewed retrospectively. 51 type 1 diabetic patients and 189 type 2 diabetic patients over the age of 18 were recruited in the study. Patients with; malignancy, existing diagnoses of hyperparathyroidism, chronic liver disease and kidney failure, body mass index (BMI) > 45 kg/m<sup>2</sup>, receiving vitamin D treatment and pregnant patients were excluded. Patients were divided into three groups according to vitamin D levels, group 1 with vitamin D levels ≤ 20 ng/ml, group 2 with vitamin D levels 21-30 ng/ml, group 3 with vitamin D levels >30 ng/ml. Relationship with vitamin D levels and existence of microvascular and macrovascular complications were evaluated.

**Results:** Serum concentrations of 25(OH)D were associated with duration of diabetes (p=0.011) and A1c (p<0.001) but were not related to microvascular or macrovascular complications (p<0.001).

**Conclusion:** Relationship of vitamin D levels with microvascular and macrovascular complications was not significant statistically. But there was negative correlation between 25(OH)D and A1c levels. Therefore, further studies with greater numbers of patients investigating vitamin D levels with complications should be done to understand the role of vitamin D on diabetes and its complications.

**Keywords:** vitamin D, diabetes, A1c, chronic complication

## İÇİNDEKİLER

|                                                       |      |
|-------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                         | III  |
| ÖZET.....                                             | IV   |
| ABSTRACT.....                                         | V    |
| İÇİNDEKİLER.....                                      | VI   |
| TABLolar ,ŞEKİLLER VE GRAFİKLER .....                 | VII  |
| KISALTMALAR .....                                     | VIII |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                                  | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                 | 2    |
| 2.1.DİYABETES MELLİTUS VE KRONİK KOMPLİKASYONLARI.... | 2    |
| 2.1.1.DiyabetesMellitus.....                          | 2    |
| 2.1.2.DiyabetesMellitus Epidemiyolojisi.....          | 2    |
| 2.1.3.DiyabetesMellitusPatogenezi.....                | 2    |
| 2.1.4. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları.....  | 3    |
| 2.1.5.Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları.....   | 3    |
| 2.2.D VİTAMİNİ VE METABOLİK ÖNEMİ.....                | 4    |
| 2.2.1.Tanımı ve Önemi.....                            | 4    |
| 2.2.2. Doğadaki Kaynakları ve Günlük İhtiyaç.....     | 4    |
| 2.2.3.D Vitamini Sentezi ve Metabolizması.....        | 5    |
| 2.2.4.D Vitamininin Etkileri.....                     | 6    |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                               | 8    |
| 4. BULGULAR.....                                      | 10   |
| 5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....                              | 17   |
| 6.KAYNAKLAR.....                                      | 21   |

## TABLÖLER

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Grupların cinsiyet dağılımı.....                                                                                                  | 10 |
| <b>Tablo 2:</b> Grupların vücut kitle indeksi dağılımı.....                                                                                       | 10 |
| <b>Tablo 3:</b> Grupların diyabet tedavi şekilleri.....                                                                                           | 11 |
| <b>Tablo 4:</b> D vitamini ile diyabet süresi ve A1c arasındaki ilişki.....                                                                       | 11 |
| <b>Tablo 5a:</b> D vitamini ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki.....                                                              | 12 |
| <b>Tablo 5b:</b> D vitamini ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki-2.....                                                            | 12 |
| <b>Tablo 5c:</b> Diyabet tipine göre D vitamini ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki.....                                          | 12 |
| <b>Tablo 6:</b> D vitamini ile makrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki.....                                                               | 13 |
| <b>Tablo 7:</b> D vitamin gruplarında yaş, diyabet süresi, VKİ, bel çevresi, B12 düzeyi, e-GFR ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması..... | 13 |
| <b>Tablo 8:</b> D vitamin gruplarında LDL, HDL, Trigliserit, Total Kolesterol ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması.....                  | 13 |
| <b>Tablo 9:</b> Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon değerleri.....                                                                          | 14 |
| <b>Tablo 10:</b> Tüm olguların diyabet tipine göre demografik özelliklerinin ve biyokimyasal parametrelerin ortalamaları.....                     | 15 |

## ŞEKİLLER

|                                              |   |
|----------------------------------------------|---|
| <b>Şekil 1:</b> Vitamin D Metabolizması..... | 6 |
|----------------------------------------------|---|

## GRAFİKLER

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| <b>Grafik 1:</b> Diyabet tipine göre yaş ortalamaları.....      | 16 |
| <b>Grafik 2:</b> Diyabet tipine göre VKİ değerleri.....         | 16 |
| <b>Grafik 3:</b> Diyabet tipine göre bel çevresi değerleri..... | 16 |
| <b>Grafik 4:</b> Diyabet tipine göre D vitamini değerleri.....  | 16 |

## KISALTMALAR

|                                          |                                                           |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b> | :1,25-dihidroksivitamin D                                 |
| <b>25(OH)D</b>                           | :25-hidroksivitamin D                                     |
| <b>ADA</b>                               | :American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği) |
| <b>A1c</b>                               | :Glikolize Hemoglobin                                     |
| <b>BKİ</b>                               | :Beden K tle İndeksi                                      |
| <b>DM</b>                                | :Diabetes Mellitus                                        |
| <b>DN</b>                                | :Diyabetik Nefropati                                      |
| <b>DR</b>                                | :Diyabetik Retinopati                                     |
| <b>DPN</b>                               | :Diyabetik Periferel N ropati                             |
| <b>EMG</b>                               | :Elektromyografi                                          |
| <b>e-GFR</b>                             | :Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı                       |
| <b>HDL</b>                               | :High- DensityLipoprotein(Y ksek DansiteliLipoprotein)    |
| <b>KVH</b>                               | :Kardiyovask ler Hastalık                                 |
| <b>LDL</b>                               | :Low-DensityLipoprotein (Düşük DansiteliLipoprotein)      |
| <b>OAD</b>                               | :Oral Anti Diyabetik                                      |
| <b>RAAS</b>                              | :Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi                     |
| <b>SDBY</b>                              | :Son Dönem Böbrek Yetmezliği                              |
| <b>SVH</b>                               | :Serebrovasküler hastalık                                 |
| <b>TG</b>                                | :Trigliserit                                              |
| <b>TURDEP</b>                            | :Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması                |
| <b>UV-B</b>                              | :Ultraviole-B                                             |
| <b>VDR</b>                               | :Vitamin D reseptörü                                      |



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus kronik hiperglisemi ile seyreden önemli morbidite ve mortaliteye yol açan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. Çeşitli tedavilere rağmen, diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (Diagnosis and classification of diabetes mellitus 2014).

D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kullanılmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir (Ye 2001). D vitamini yalnızca  $\beta$  hücrelerinin yapım kapasitesini artırmakla kalmayıp, proinsulin-insülin dönüşümünü de hızlandırır (Bourlon 1999). D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır (Chiu 2004).

Bu çalışmada, D vitamini düzeyleri ile glisemik kontrol ve diyabetin kronik komplikasyonları arasındaki ilişki değerlendirilmeye çalışılmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.DİYABETES MELLİTUS VE KRONİK KOMPLİKASYONLARI**

#### **2.1.1 DiyabetesMellitus**

Diabetes Mellitus kronik hiperglisemi ile seyreden insülinin salgılanmasında ve/veya etki göstermesinde ortaya çıkan eksiklik sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklar ile seyreden bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, uzun dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir (Diagnosis and classification of diabetes mellitus 2014).

#### **2.1.2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi**

Dünyada Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) prevalansı ortalama % 8.4 olarak tahmin edilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısı tanı almamıştır (Harris 1998; Yang 2010).

Dünyadaki diyabetli birey sayısı 2014 yılı itibari ile 387 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6.edition 2014).

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP) ülkemizde diyabet prevalansının araştırıldığı en kapsamlı çalışmadır. Doksanlı yılların sonlarında yapılan TURDEP-I çalışmasında ülkemizde diyabet sıklığını erişkin popülasyonda %7.2 olarak saptanmıştır. TURDEP-II çalışmasında ise diyabet prevalansı %13.7'ye ulaşmıştır (Satman 2013).

#### **2.1.3 Diyabetes Mellitus Patogenezi**

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) patogenezinde otoimmün, genetik, çevresel ve faktörler rol oynamaktadır. T1DM mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreas beta hücrelerinin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturmaktadır. Sıklıkla 30 yaşın altında görülebilirse de her yaşta ortaya çıkabilir. Etiyolojik olarak T1DM, Tip 1A (immün aracılı) ve Tip 1B (idiopatik) olarak ikiye ayrılır. Hastaların %90'ı immün aracılıdır ve pankreas beta hücrelerine karşı otoantikorlar bulunmaktadır. İdiopatik tip ise insülin yetersizliği ile karakterizedir ve beta hücre yıkımını gösteren immünolojik bulgu yoktur (ADA 2015).

Tip 2 DM, tüm diyabetli hastaların % 90-95'lik bölümünü oluşturur. Hastaların çoğu obezdir. Temelde patofizyolojik olarak 3 temel mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Karaciğerde glukoz üretiminin artışı, bozulmuş insülin sekresyonu ve çevresel insülin

duyarlılığında azalma (Chen 1995; Haffner 1995; Weyer 1999).

#### **2.1.4 Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları**

##### **Diyabetik Retinopati**

Retinopati prevalansı hastalığın süresi arttıkça hem T1DM hem de T2DM’de giderek artar. Diyabetik retinopati (DR) diyabetin ilk iki dekatında, Tip 1 diyabetiklerin hemen hepsinde, Tip 2 diyabetiklerin de % 50-80’inde vardır (Klein 1984). Retinopatisi olan hastalar retinopatisi olmayanlara kıyasla, miyokard infarktüsü (MI), inme, kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından daha büyük risk altındadırlar (Targher 2008).

##### **Diyabetik Nefropati**

Tip 1 diyabetik hastaların 15 yıl sonunda klinik olarak %20-30’unda nefropati gelişmektedir (Adler 2003; Araki 2005). Son birkaç on yıl içinde titiz glisemik kontrol, daha agresif kan basıncı kontrolü ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı diyabetik nefropatiye ilerleme riskini büyük ölçüde geciktirmektedir.

Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations (KDOQI) 2007 kılavuzu albüminüri ve retinopati beraberliğinde kronik böbrek hastalığının diyabet kaynaklı olduğunu bildirmektedir. Albüminüriye DR eşlik etmiyor ise diğer nedenleri hesaba katmak gerekir (KDOQI 2007).

##### **Diyabetik Nöropati**

Beş yıldan fazla süreli T1DM ve T2DM’li tüm hastalarda diyabetik nöropatiden şüphelenilmelidir (Partanen 1995; Edwards 2008). Diyabetin süresi ve hiperglisemi şiddeti T1DM veya T2DM’li hastalarda, diyabetik nöropati gelişimi için en önemli risk faktörleridir (Genuth 2006). Dislipidemi, hipertansiyon ve sigara da önemlidir (Hanssen 1997; Genuth 2006).

#### **2.1.5 Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları**

Diyabette hızlanmış ateroskleroz vardır. Her iki cinsiyette de daha erken ve daha sık karşımıza çıkar. Mortalite nondiyabetiklere göre daha fazladır. Diyabetik hastaların 2/3’ü ateroskleroz nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları da ateroskleroza bağlı gelişir ve 3'e ayrılır (Role of Cardiovascular Risk-Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes 1989).

1)Diyabetik kalp hastalığı

2)Serebrovasküler hastalık (SVH)

3)Periferik arter hastalığı

## **2.2.D VİTAMİNİ VE METABOLİK ÖNEMİ**

### **2.2.1 Tanımı ve Önemi**

D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmekte olup diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin 'geribildirim' mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle klasik bir vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir. Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine olan fizyolojik etkileri ile kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (Spence and Serwint 2004).

Vitamin D reseptörü (VDR), neredeyse tüm çekirdekli hücrelerce eksprese edilir. Böbrek dışında en az 10 doku kendi 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1), enzimini eksprese eder. Ayrıca, insan/fare genomunun yaklaşık %3'ü 1.25-dihidroksitavimin D ( $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) kontrolü altındadır. Bu durumda D vitamini etki spektrumu kalsiyum/kemik homeostazından çok daha geniştir (Holick 2007; Bouillon 2008).

D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (Holick 2004).

### **2.2.2 Doğadaki Kaynakları ve Günlük İhtiyaç**

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olup, doğal gıdalarda az miktarda bulunur. Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; süt, brokoli yumurta sarısı, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Lakin hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermemektedir. En önemli D vitamini kaynağı güneş ışınları etkisi ile deride sentez edilendir (Holick 2007).

Yetişkinlerde günlük alım en az 800-1000 IU olacak şekilde ayarlanmalıdır. D vitamini alımında toksik doz tam olarak açık değildir. The Institute of Medicine (IOM) sağlıklı

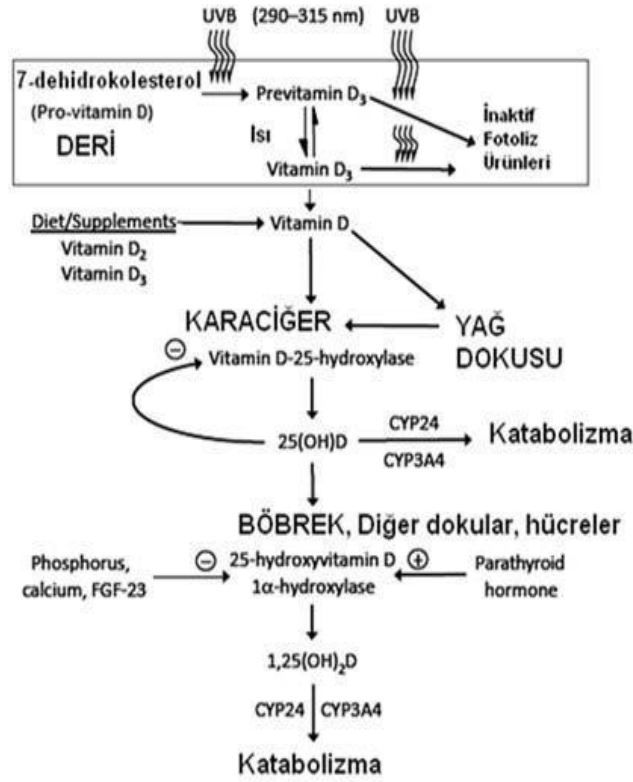
yetişkinlerde D vitamini için üst limiti günlük 4000 ünite tanımlamıştır. Bu aynı zamanda gebe ve emzikli kadınlar için de üst limittir (Ross 2011).

Vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametre 25(OH)D' dir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür. Serum 25(OH)D vitamini düzeyinin;  $\leq 20$  ng/ml eksiklik, 21-30 ng/ml arası yetersizlik,  $> 30$  ng/ml normal olarak kabul edilmektedir (Holick 2009).

### **2.2.3 D vitamini Sentezi ve Metabolizması**

D vitamini yapısı steroid hormonlara benzer ancak steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır. D vitaminin iki temel formu bulunmaktadır: Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol)'dür. D<sub>2</sub> vitamini besinlerle alınırken D<sub>3</sub> vitamini ciltte sentezlenir.

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterole (7-DHK) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. 7-dehidrokolesterol (pro-vitamin D<sub>3</sub>) güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride nonenzimatik fotoliz ile önce previtamin D<sub>3</sub>'e dönüşür. Previtamin D<sub>3</sub>'ten vitamin D<sub>3</sub>'e dönüşüm organizmanın ihtiyacına göre yavaş, ısıya duyarlı olarak gerçekleşir. D vitamininin hedef dokudaki reseptörlerinde etkili olabilmesi için aktif formuna dönüşmesi gereklidir. Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen vitamin D<sub>3</sub> vitamin D bağlayıcı protein'e (VDBP) bağlanarak taşınır. Daha sonra karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından 2 kez transformasyona uğrayarak biyoaktif form olan 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşür. Diğer yandan deride sentezlenen vitamin D'nin fazlası da yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir (Şekil 1). Bu durum canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan bir kontrol mekanizmasıdır (Hochberg 2003; Holick 2006).



**Şekil 1. Vitamin D Metabolizması**

#### 2.2.4 D Vitamininin Etkileri

D vitamini kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine olan fizyolojik etkileri ile kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (Spence and Serwint 2004).

D vitamini hedef dokularından biri de kas dokusudur. D vitamini düşük kişilerde kas güçsüzlüğü olmaktadır. Bu kişilerde D vitamini takviyesini takiben düşme riskinin % 20 azaldığını gösteren randomize meta-analizler vardır (Bischoff-Ferrari 2009; Murad 2011).

D vitamini immünmodülatördür. Dentritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler VDR eksprese ederler. Aktive D vitamini immünmodülatör işlevi ile dentritik hücrelerin maturasyon ve fonksiyonları inhibe eder. Kazanılmış immün sistem aktivasyonunu azaltır. Teorik olarak otoimmün hastalık riskini azalttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Böbrekten salınan 1-alfa hidroksilaz enzimi ile immün hücrelerde salınan 1-alfa hidroksilaz enzimi aynıdır. Ancak salınımı ve düzenlenmesi farklıdır. Böbrek kaynaklı 1-alfa hidroksilaz enzimi esas olarak PTH hormonu ve D vitamini ile kontrol edilirken, makrofaj kaynaklı 1-alfa hidroksilaz enzimi primer IFN- $\gamma$  ve toll like reseptör agonistleri gibi immün sinyaller ile kontrol edilir (Ponsoby 2002; Adorini 2004).

D vitamininin kardiyovasküler hastalıklarından koruyucu etkisi vardır. D vitamini eksikliği, renin anjiyotensin aldosteron sisteminde (RAAS) aktivasyon artışına, sol ventrikül ve vasküler düz kas hücrelerinin hipertrofilerine neden olur. İnsan çalışmaları  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün renin sentezini inhibe ettiğini ve kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir (Li 2003).

Kanser hücreleri vitamin D reseptörü (VDR) taşıdıklarından dolayı  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  kansere karşı koruyucu etki gösterir. Literatür D vitamini ile hücre proliferasyonu ve kanser arasında ilişki olduğunu söylemektedir. İn vitro çalışmalar aktif hormon ve analoglarının hücre proliferasyonunu azalttığını, hayvan çalışmaları da VDR eksikliğinin meme ve barsakta prekanseröz lezyonlara yol açtığını göstermiştir (Welsh 2004; Bouillon 2006).

Vitamin D insülin yapımını ve sekresyonunu arttırırken, insülin direncini azaltmaktadır. D vitamini ile T1DM ve T2DM arasında ilişki mevcuttur (Takiishi 2010). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada hayatlarının ilk yıllarında 2000 IU D vitamini verilen çocuklarda 31 yıllık takip sonucu T1DM oluşma riskinin %78 azaldığı anlaşılmıştır (Hypponen 2001). Yapılan metaanalizler de erken bebeklik döneminde D vitamini takviyesinin yaklaşık %30 oranında T1DM riskini azalttığını göstermiştir (Zipitis and Akobeng 2008; Dong 2013). Ancak çocukluk çağında D vitamini takviyesinin T1DM görülme sıklığı üzerindeki etkisini değerlendiren randomize çalışmalar yoktur.

Birçok kesitsel ve prospektif çalışmada T2DM ve metabolik sendrom, düşük D vitamini ile ilişkili bulunmuştur (Kayaniyil 2010; Kositsawat 2010). Yapılan deneylerde D vitamini eksikliğinin bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün replasmanı ile normale döndüğü gösterilmiştir (Ye 2001). D vitamini  $\beta$  hücrelerinin yapım kapasitesini artırması yanında proinsulin-insülin dönüşümünü de hızlandırır (Bourlon 1999). D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltır, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltarak insülin duyarlılığını artırır (Chiu 2004).

D vitamini obez ve T2DM'li kişilerde daha düşüktür ancak bu ilişkinin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi olduğu düşünülmektedir (Ozfirat and Chowdhury 2010).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ocak 2010 ile Mart 2015 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki birimlere başvurmuş diyabet tanısı bulunan kişilerde, serum D vitamini düzeyleri incelenenlerde glisemik kontrol ve diyabetin kronik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlı yapıldı. Tez çalışmamız NEÜ Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'unun 3 Nisan 2015 tarih ve 2015/183 sayılı onayı alınarak yapıldı.

Çalışmaya dosya, klinik ve laboratuvar bilgilerine ulaşılan 136'sı kadın 104'ü erkek toplam 240 olgu dahil edildi. Malignite, hiperparatiroidi, kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği saptanan hastalarla, beden kütle indeksi  $> 45 \text{ kg/m}^2$  olanlar, D vitamini preparatı kullananlar ve gebeler çalışmaya alınmadı.

Çalışmamızda hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, diyabetin tipi ve süresi, boy, kilo, beden kütle indeksi, sigara, biyokimyasal parametreleri (glukoz, kreatinin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, kalsiyum, PTH, 25(OH)D, HbA1c), spot idrarda albüminüri, 24 saatlik idrarda proteinüri, EKG, Koroner anjiyografi sonuçları, EMG, göz dibi muayenesi sonuçları kaydedildi.

Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, retinopati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (diyabetik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ,periferik arter hastalığı) dosyalarından değerlendirildi.

Hastanemiz göz hastalıkları bölümü ile yapılan konsültasyon ve göz hastalıkları polikliniği anamnez ve muayene verileri DR açısından kullanıldı.

Albüminüri, spot idrarda mikroalbumin / idrar kreatini ile hesaplandı. Tahmini glomerülfiltrasyon hızı (e-GFR),Türk Nefroloji Derneği kısa MDRD formülü kullanılarak hesaplandı.

Hastanın anamnez ve EMG sonuçlarına göre DPN değerlendirildi.

Beden kütle indeksi (BKİ) hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy<sup>2</sup>-kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. BKİ'si ;

18,5 kg/m<sup>2</sup> altında olması; düşük kilolu,

18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arası olması normal,

25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arası olması fazla kilolu,

30-39,9 kg/m<sup>2</sup> arası olması obezite,

$>40 \text{ kg/m}^2$  üstünde olması morbid obezite olarak kabul edildi.



Serum 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini düzeyinin;  $\leq 20$  ng/ml eksiklik, 21-30 ng/ml arası yetersizlik,  $> 30$  ng/ml normal olarak kabul edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS 20.0 ve örneklem büyüklüğünün hesaplanması için GPOWER paket programları kullanıldı. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde; sayısal değişkenler ise ortalama $\pm$ ss (ortanca, min, maks) şeklinde tablolar halinde sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov test yöntemi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için grup karşılaştırmaları parametrik yöntemler ile yapıldı. İki bağımsız grup karşılaştırması için Student t-testi; çoklu grup karşılaştırmalarında ise ANOVA varyans analizi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amacıyla Monte Carlo düzeltilmeli Exact Ki-Kare analiz yöntemi tercih edildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi içinse Spearman's Rho korelasyon katsayıları ve ilgili p değerleri hesaplandı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilmiş toplam 240 hastanın %56.7'sinin (n=136) kadın, %43.3'ünün (n=104) erkek olduğu tespit edildi. Hastaların 189'u (%78.7) T2DM, 51'i (%21.3) T1DM idi. Ölçülen vitamin D düzeylerine göre hastalar;

Grup 1: Vitamin D değeri  $\leq 20$  ng/ml olanlar *vitamin D eksikliği*,

Grup 2: Vitamin D değeri 21-30 ng/ml arasında olanlar *vitamin D yetersizliği*,

Grup 3: Vitamin D değeri  $> 30$  ng/ml olanlar *vitamin D düzeyleri normal* şeklinde üç gruba ayrılmıştır.

Grup 1'de 210 hastanın 122'si (%58.1) kadın, 88'i (%41.8) erkek; Grup 2'de 14 hastanın 4'ü (%28.6) kadın, 10'u (%71.4) erkek, Grup 3'de 16 hastanın 10'u (%62.5) kadın ve 6'sı (%37.5) erkekten oluşmaktaydı (**Tablo 1**).

| D vitamin düzeyi (ng/ml) | Kadın       | Erkek       | Toplam      |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|
| $\leq 20$                | 122 (%58.1) | 88 (%41.9)  | 210 (%87.5) |
| 21-30                    | 4 (%28.6)   | 10 (%71.4)  | 14 (%5.8)   |
| $> 30$                   | 10 (%62.5)  | 6 (%37.5)   | 16 (%6.7)   |
| Toplam                   | 136 (%56.7) | 104 (%43.3) | 240 (%100)  |

**Tablo 1:** Grupların cinsiyet dağılımı

Hastaların büyük çoğunluğu (%47.5; n=114) insülin kullanırken; %31.7'sinin (n=76) insülin ve OAD ilaçları beraber kullandığı, geri kalanların (%20.8) ise yalnızca OAD kullandığı tespit edildi. D vitamini düzeyleri ile tedavi şekli arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0.513) (**Tablo 2**). BKİ artışı ve/veya azalması esnasında D vitaminin azalması ve/veya artması beklenirken D vitamini gruplarımızda buna dair istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p=0.785) (**Tablo 3**).

| D vitamini düzeyi (ng/ml) | $\leq 20$  | 21-30      | $> 30$    | p     |
|---------------------------|------------|------------|-----------|-------|
| OAD                       | 42 (%20)   | 2 (%14.3)  | 6 (%37.5) | 0.513 |
| OAD+İnsülin               | 70 (%33.3) | 2 (%14.3)  | 4 (%25)   |       |
| İnsülin                   | 98 (%46.7) | 10 (%71.4) | 6 (%37.5) |       |

**Tablo 2:** Grupların diyabet tedavi şekilleri

| D vitamini düzeyi (ng/ml) | VKİ<18.5 | 18.5<VKİ<24.9 | 25<VKİ<29.9 | 30<VKİ<39.9 | VKİ >40   | p     |
|---------------------------|----------|---------------|-------------|-------------|-----------|-------|
| ≤20                       | 6 (%2.9) | 42 (%20.0)    | 57 (%27.3)  | 94 (%44.7)  | 11 (%5.2) | 0.785 |
| 21-30                     | 0 (%0.0) | 5 (%35.7)     | 2 (%14.3)   | 7 (%49.0)   | 0 (%0.0)  |       |
| >30                       | 1 (%6.2) | 1 (%6.2)      | 6 (%37.5)   | 6 (%37.5)   | 2 (%12.4) |       |

**Tablo 3:** Grupların beden kütle indeksi dağılımı

Çalışmaya dahil edilmiş hastalarda D vitamini ile diyabet süresi ve A1c arasında negatif korelasyon (sırasıyla  $p=0.011$  ve  $p<0.001$ ), D vitamini ile kalsiyum arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.001$ ) (**Tablo 4**).

|            |          | Diyabet süresi | Hga1c            | Kalsiyum         |
|------------|----------|----------------|------------------|------------------|
| D vitamini | *Rho     | -0.187         | -0.272           | 0.285            |
|            | <i>p</i> | <b>0.011</b>   | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> |

**Tablo 4:** D vitamini ile diyabet süresi ve A1c arasındaki ilişki

\*Rho: Sperman'ın Rho korelasyon katsayısı

Bizim çalışmamızda göz muayene verilerine ulaşılan 240 hastanın 180'inde (%75) retinopati yoktu ve 60 hastada (%25) ise retinopati mevcuttu. Retinopatisi olmayanlarda ortalama yaş  $51.35 \pm 16.01$  yıl, diyabet süresi  $9.13 \pm 7.08$  yıl, A1c  $\% 9.93 \pm 2.75$ , D vitamini  $12.68 \pm 10.93$  ng/ml; retinopatisi olanlarda bu değerler sırası ile  $53.45 \pm 13.38$  yıl,  $17.62 \pm 8.08$  yıl,  $\%10.42 \pm 2.42$ , D vitamini  $11.39 \pm 9.98$  ng/ml tespit edildi. Çalışmaya dahil edilmiş hastalarımızda D vitamini düzeyi ile mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 5-6**).

| D vitamini düzeyi(ng/ml) | ≤20         | 21-30     | >30       | p     |
|--------------------------|-------------|-----------|-----------|-------|
| Retinopati               |             |           |           |       |
| Var                      | 53 (%88.3)  | 4 (%6.7)  | 3 (%5.0)  | 0.678 |
| Yok                      | 157 (%87.2) | 10 (%5.6) | 13 (%7.2) |       |
| Nöropati.                |             |           |           |       |
| Var                      | 95 (%86.5)  | 6 (%5.4)  | 9 (%8.1)  | 0.482 |
| Yok                      | 115 (%88.5) | 8 (%6.2)  | 7 (%5.3)  |       |
| Nefropati                |             |           |           |       |
| Var                      | 70 (%86.4)  | 3 (%3.7)  | 8 (%9.9)  | 0.252 |
| Yok                      | 118 (%88.7) | 10 (%7.5) | 5 (%3.8)  |       |

**Tablo 5a:** D vitamini ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki

|                   | N                       | Ortalama±ss   | N                       | Ortalama±ss   | p     |
|-------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-------|
|                   | <b>D.Retinopati yok</b> |               | <b>D.Retinopati var</b> |               |       |
| Dvitamini (ng/ml) | 180                     | 12.68 ± 10.93 | 60                      | 11.39 ± 9.98  | 0.170 |
|                   | <b>D.Nöropati yok</b>   |               | <b>D.Nöropati var</b>   |               |       |
| Dvitamini (ng/ml) | 130                     | 12.23 ± 9.99  | 110                     | 12.51 ± 11.59 | 0.650 |
|                   | <b>D.Nefropati yok</b>  |               | <b>D.Nefropati var</b>  |               |       |
| Dvitamini (ng/ml) | 133                     | 11.78 ± 8.77  | 81                      | 13.10 ± 12.87 | 0.367 |

**Tablo 5b:** D vitamini ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki-2

|                                        | Tip 1 | Tip 2 |
|----------------------------------------|-------|-------|
|                                        | p     | p     |
| Diyabetik Retinopati-Dvitamini         | 0.806 | 0.170 |
| Diyabetik Periferal Nöropati-Dvitamini | 0.650 | 0.818 |
| Diyabetik Nefropati-Dvitamini          | 0.820 | 0.367 |

**Tablo 5c:** Diyabet tipine göre D vitamini ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki

| D vitamini düzeyi(ng/ml) | ≤20         | 21-30      | >30        | p     |
|--------------------------|-------------|------------|------------|-------|
| KAH                      |             |            |            |       |
| Var                      | 49 (%23.3)  | 5 (%35.7)  | 3 (%18.8)  | 0.983 |
| Yok                      | 161 (%76.7) | 9 (%64.3)  | 13 (%81.2) |       |
| SVO                      |             |            |            |       |
| Var                      | 9 (%4.3)    | 1 (%7.1)   | 0 (%0.0)   | 0.582 |
| Yok                      | 201 (%95.7) | 13 (%92.9) | 16 (%100)  |       |
| Diyabetik Ayak           |             |            |            |       |
| Var                      | 17 (%8.1)   | 1 (%7.1)   | 2 (%12.5)  | 0.613 |
| Yok                      | 193 (%91.9) | 13 (%92.9) | 14 (%87.5) |       |

**Tablo 6:** D vitamini ile makrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilmiş hastalarımızda D vitamini düzeyi ile yaş, diyabet süresi, VKİ, bel çevresi, B12 düzeyi, e-GFR arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 8**).

| D vitamini düzeyi(ng/ml) | ≤20             | 21-30           | >30             | p     |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| Yaş                      | 52.25 ± 15.3    | 48.21 ± 19.93   | 50.19 ± 12.26   | 0.696 |
| Diyabet süresi           | 11.21 ± 7.93    | 10.71 ± 7.34    | 12.87 ± 12.45   | 0.989 |
| VKI                      | 29.67 ± 5.94    | 29.00 ± 5.27    | 30.52 ± 6.84    | 0.729 |
| Bel çevresi              | 102.30 ± 15.37  | 105.31 ± 16.27  | 101.88 ± 19.75  | 0.601 |
| B12                      | 315.79 ± 184.07 | 435.29 ± 257.62 | 364.30 ± 232.12 | 0.441 |
| e-GFR                    | 93.39 ± 24.77   | 101.79 ± 26.12  | 98.69 ± 16.96   | 0.770 |

**Tablo 7:** D vitamin gruplarında yaş, diyabet süresi, VKİ, bel çevresi, B12 düzeyi, e-GFR ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması

Çalışmaya dahil edilmiş hastalarımızda D vitamini düzeyi ile lipid profili arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilmedi ( $p>0,05$ ) (**Tablo 9**).

| D vitamini düzeyi(ng/ml) | ≤20             | 21-30          | >30             | p     |
|--------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-------|
| LDL                      | 117.70 ± 37.41  | 109.00 ± 27.40 | 119,27 ± 38.91  | 0.827 |
| HDL                      | 42.40 ± 12.59   | 49.43 ± 13.10  | 42,80 ± 11.69   | 0.110 |
| Trigliserit              | 197.00 ± 157.29 | 129.57 ± 69.61 | 200.67 ± 107.88 | 0.570 |
| Kolesterol               | 198.87 ± 48.66  | 185.54 ± 32.21 | 197.40 ± 62.52  | 0.831 |

**Tablo 8:** D vitamin gruplarında LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması

Mevsimlerin D vitamini düzeyleri üzerindeki etkisi bilinmesine rağmen çalışmamızda hasta dağılımı normal olmadığı için mevsimlerin D vitamini üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi ( $p=0.71$ ).

Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon değerleri ayrıca **Tablo 9**'da verilmiştir.

| Korelasyon        |     | Diyabet<br>et<br>süresi | VKI  | B12   | e-GFR          | A1c            | PTH            | Kalsiyum       | LDL           | Kolesterol    |
|-------------------|-----|-------------------------|------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| D vitamini        | Rho | <b>-.187*</b>           | .006 | .028  | .127           | <b>-.272**</b> | -.113          | <b>.285**</b>  | .055          | .034          |
|                   | p   | <b>.011</b>             | .940 | .809  | .083           | <b>.000</b>    | .213           | <b>.000</b>    | .455          | .641          |
|                   | N   | <b>185</b>              | 189  | 75    | 188            | <b>189</b>     | 123            | <b>185</b>     | 186           | 186           |
| Diyabet<br>süresi | Rho |                         | .031 | -.049 | <b>-.301**</b> | .139           | .194*          | -.080          | .026          | .054          |
|                   | p   |                         | .678 | .678  | <b>.000</b>    | .060           | .033           | .282           | .730          | .468          |
|                   | N   |                         | 185  | 74    | <b>184</b>     | 185            | 121            | 183            | 182           | 182           |
| VKI               | Rho |                         |      | -.182 | <b>-.150*</b>  | -.102          | <b>.282**</b>  | .032           | -.005         | .048          |
|                   | p   |                         |      | .118  | <b>.040</b>    | .163           | <b>.002</b>    | .663           | .946          | .517          |
|                   | N   |                         |      | 75    | <b>188</b>     | 189            | <b>123</b>     | 185            | 186           | 186           |
| B12               | Rho |                         |      |       | .023           | -.013          | .117           | .207           | .103          | .047          |
|                   | p   |                         |      |       | .842           | .912           | .394           | .079           | .381          | .688          |
|                   | N   |                         |      |       | 75             | 75             | 55             | 73             | 74            | 74            |
| e-GFR             | Rho |                         |      |       |                | <b>-.262**</b> | <b>-.281**</b> | -.003          | -.130         | -.142         |
|                   | p   |                         |      |       |                | <b>.000</b>    | <b>.002</b>    | .969           | .077          | .055          |
|                   | N   |                         |      |       |                | <b>188</b>     | <b>122</b>     | 184            | 185           | 185           |
| A1c               | Rho |                         |      |       |                |                | .070           | <b>-.249**</b> | .042          | .097          |
|                   | p   |                         |      |       |                |                | .445           | <b>.001</b>    | .570          | .187          |
|                   | N   |                         |      |       |                |                | 123            | <b>185</b>     | 186           | 186           |
| PTH               | Rho |                         |      |       |                |                |                | .000           | .010          | -.025         |
|                   | p   |                         |      |       |                |                |                | .998           | .910          | .789          |
|                   | N   |                         |      |       |                |                |                | 123            | 121           | 121           |
| Kalsiyum          | Rho |                         |      |       |                |                |                |                | <b>.196**</b> | <b>.181*</b>  |
|                   | p   |                         |      |       |                |                |                |                | <b>.008</b>   | .015          |
|                   | N   |                         |      |       |                |                |                |                | <b>182</b>    | <b>182</b>    |
| LDL               | Rho |                         |      |       |                |                |                |                |               | <b>.876**</b> |
|                   | p   |                         |      |       |                |                |                |                |               | <b>.000</b>   |
|                   | N   |                         |      |       |                |                |                |                |               | <b>186</b>    |

**Tablo 9:** Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon değerleri

Tüm olgular diyabet tipine göre ayrıca değerlendirildi (**Tablo 10**). Çalışmamıza dahil edilmiş hastalarda T1DM ve T2DM'de ortalama yaş  $30.08 \pm 9.77$  yıl ve  $57.76 \pm 10.58$  yıl saptandı. Tip 1 hastaların yaş ortalaması beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (**Grafik 1**).

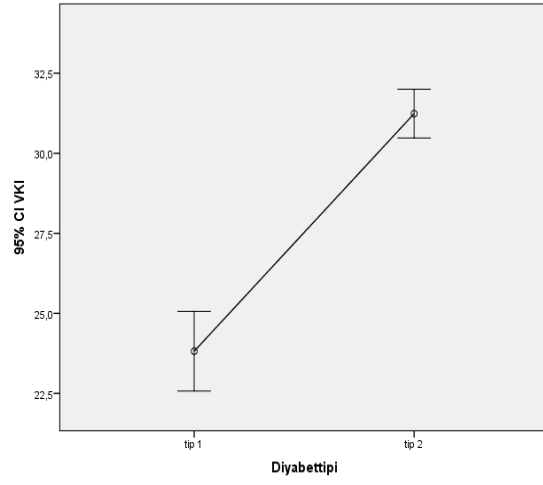
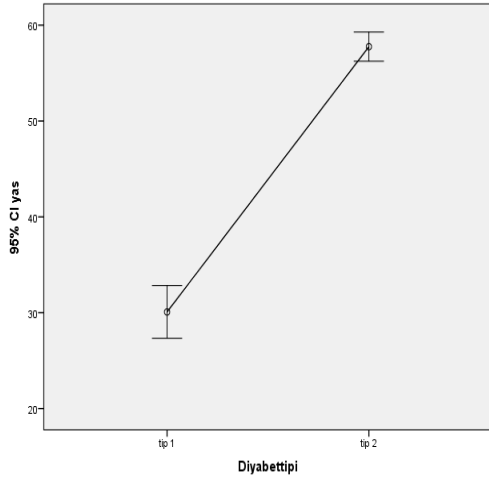
Tip 1 DM ve T2DM'de BKİ (sırasıyla  $23.81 \pm 4.38$  ve  $31.23 \pm 5.31$ ); bel çevresi (sırasıyla  $84.51 \pm 11.07$  cm ve  $107.18 \pm 13.12$  cm) diyabet tipleri arasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı tespit edildi (sırasıyla  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ) (**Grafik 2 ve 3**).

Çalışmaya dahil edilmiş hastalarda D vitamini düzeyleri T1DM’de ortalama  $15.35 \pm 11.79$  ng/ml, T2DM’de  $11.6 \pm 10.28$  ng/ml saptandı. Bu fark T1DM’de istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.005$ ) (**Grafik 4**).

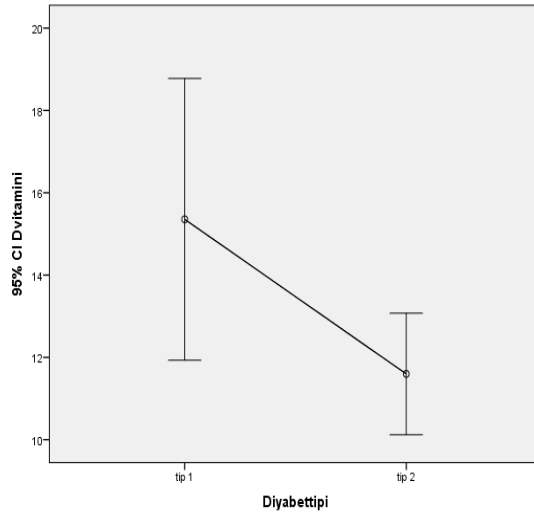
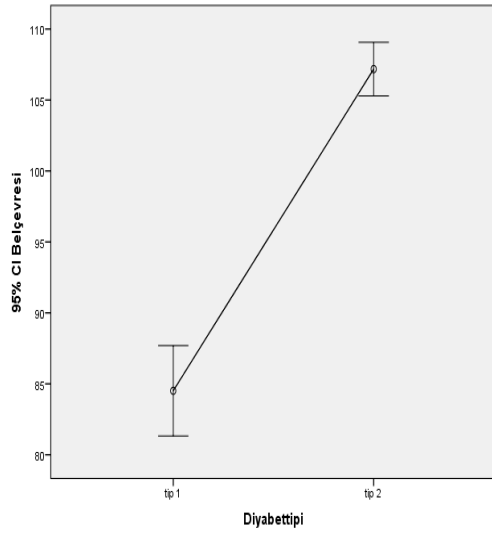
Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları T2DM’de T1DM’e kıyasla ( $125.45 \pm 17.38$ ’a karşı  $110.49 \pm 11.63$  mmHg ve  $66.86 \pm 8.18$ ’e karşı  $75.13 \pm 9.58$  mmHg) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edildi ( $p < 0.001$ ). A1c bakımından T1DM ( $\% 10.24 \pm 2.36$ ) ve T2DM ( $\% 10.00 \pm 2.75$ ) arasında yapılan karşılaştırmada Tip 1 hastalarda A1c biraz daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.577$ ). Trigliserit düzeyleri T2DM’de T1DM’den ( $209.95 \pm 160.94$  mg/dl ‘e karşı  $132.31 \pm 86.53$  mg/dl ) daha yüksek saptandı, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). HDL düzeyleri ise T1DM’de T2DM’e göre ( $48.92 \pm 14.58$  mg/dl’e karşı  $41.18 \pm 11.52$  mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

|                | Diyabet tipi |                     |        |                     |                  |
|----------------|--------------|---------------------|--------|---------------------|------------------|
|                | Tip-I        |                     | Tip II |                     |                  |
|                | n            | Ortalama $\pm$ SS   | n      | Ortalama $\pm$ SS   | p                |
| Yaş            | 51           | $30.08 \pm 9.77$    | 189    | $57.76 \pm 10.58$   | <b>&lt;0.001</b> |
| Diyabet süresi | 51           | $13.65 \pm 9.51$    | 185    | $10.63 \pm 7.72$    | <b>0.044</b>     |
| Sistolik       | 51           | $110.49 \pm 11.63$  | 189    | $125.45 \pm 17.38$  | <b>&lt;0.001</b> |
| Diyastolik     | 51           | $66.86 \pm 8.18$    | 189    | $75.13 \pm 9.58$    | <b>&lt;0.001</b> |
| VKİ            | 51           | $23.81 \pm 4.38$    | 189    | $31.23 \pm 5.31$    | <b>&lt;0.001</b> |
| Bel çevresi    | 49           | $84.51 \pm 11.07$   | 188    | $107.18 \pm 13.12$  | <b>&lt;0.001</b> |
| B12            | 29           | $324.34 \pm 160.63$ | 75     | $330.11 \pm 207.31$ | 0.685            |
| eGFR           | 51           | $10.02 \pm 24.53$   | 188    | $90.23 \pm 22.86$   | <b>&lt;0.001</b> |
| HgA1C          | 51           | $10.24 \pm 2.36$    | 189    | $10.00 \pm 2.75$    | 0.577            |
| Dvitamini      | 48           | $15.35 \pm 11.79$   | 189    | $11.6 \pm 10.28$    | <b>0.002</b>     |
| PTH            | 30           | $40.03 \pm 28.80$   | 123    | $58.63 \pm 31.24$   | <b>0.001</b>     |
| Kalsiyum       | 50           | $9.22 \pm 0.57$     | 185    | $9.34 \pm 0.79$     | 0.153            |
| LDL            | 51           | $109.96 \pm 33.27$  | 186    | $119.30 \pm 37.70$  | 0.110            |
| HDL            | 51           | $48.92 \pm 14.58$   | 186    | $41.18 \pm 11.52$   | <b>&lt;0.001</b> |
| Trigliserit    | 51           | $132.31 \pm 86.53$  | 186    | $209.95 \pm 160.94$ | <b>&lt;0.001</b> |
| Kolesterol     | 50           | $186.16 \pm 40.69$  | 186    | $201.24 \pm 50.36$  | 0.052            |

**Tablo 10:** Tüm olguların diyabet tipine göre demografik özelliklerinin ve biyokimyasal parametrelerin ortalamaları



**Grafik 1:** Diyabet tipine göre yaş ortalamaları **Grafik 2:** Diyabet tipine göre VKİ değerleri



**Grafik 3:** Diyabet tipine göre bel çevresi değerleri **Grafik 4:** Diyabet tipine göre D vitamini değerleri



## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kimyasal yapısının 1930'da tanımlanmasından bu yana D vitamini ile ilgili bildiklerimiz giderek artmaktadır. Son yıllarda D vitamini aktive eden enzimlerin ve VDR'nin birçok hücrede varlığının keşfi, D vitaminin klasik olmayan etkilerini gündeme getirmiştir. Bu klasik olmayan etkilerin insan sağlığı üzerine etkilerinin yanısıra D vitamini eksikliğinin dünyada yaygın olarak görülmesi konuya olan ilgiyi artırmaktadır.

D vitamini periferik dokularda mRNA üzerinden insülin reseptör kapasitesinde artış meydana getirir ve periferik dokuların glukoz kullanımını artırır (Maestro 2000). Benzer olarak insülin salınımı da kalsiyum bağımlı (Ojuka 2004) olduğundan kişinin D vitamini durumu ile glukoz düzeyi arasındaki negatif ilişki pek şaşırtıcı bir durum değildir. Buna uygun olarak Kadın Sağlığı Çalışması (the Women's Health Study)'nda 46 yaş üzeri 10.066 kadın hasta alınmış, 511 IU/gün ve daha fazla D vitamini replasmanı alan hastaların 159 IU/gün'den az alanlara göre T2DM prevalansının %35 daha az olduğu tespit edilmiştir (Liu 2005).

Çalışmamız erişkin yaş grubunda serum D vitamini düzeyleri ile glisemik kontrol ve diyabetin kronik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmadır. Bizim çalışmamızda serum D vitamini düzeyleri ile A1c arasında negatif korelasyon saptanmasına karşın diyabetin mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda D vitamini düzeyi erkeklerde daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak ilişki tespit edilmemiştir ( $p=0.617$ ). Bazı çalışmalarda erkek hastalarda vitamin D düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Suzuki 2006). Çalışmamızdaki erkek hasta oranının daha düşük olması, hasta sayımızın az olması cinsiyet ile vitamin D düzeyi ilişkisinin değerlendirilmesinde yanılgıya yol açabilir. Ayrıca toplumumuzda kadınlarda kapalı giyinme, güneş kremleri ve güneş ışığına maruziyetin daha az olması D vitamini düzeylerinin daha düşük olmasının sebeplerindendir.

Vücut ağırlığı ve yağ oranının insülin direnci üzerindeki etkisi bilinmektedir. Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve VDR içerirler. Dolayısıyla aktif D vitamini için hedef dokular arasında yağ dokusu da vardır. Obezlerde serum 25(OH)D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu bildirilmiştir (Holick 2007). Buna karşın Japonlarda obez olmayan nüfus içinde, vücut yağ içeriğinden ziyade BKİ artışının

(yağsız doku bileşenlerinin miktarının artışı) 25(OH)D düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hollis 2005). Suzuki ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Tip 2 diyabetlilerde BKİ ile D vitamini arasında ilişki saptanmamıştır ( $p=0.222$ ) (Suzuki 2006). Bu çalışmada serum vitamin D düzeyleri ile BKİ ve bel çevresi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiş olması bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bu durum, yapılan çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, vücut yağ doku ve kas dokusunun D vitamini eksikliğinde bağımsız etmenler olmadığını düşündürmektedir. Bu veriler ışığında vücut yağ içeriği /kas dokusu oranı düştükçe D vitamini düzeylerinin artış göstereceği söylenebilir.

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyabet tedavi şekilleri (diyet-oral hipoglisemik ajanlar-insülin tedavisi) ile D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptandı. İnsülin tedavisi alan hastalarda, oral hipoglisemik ajan ya da diyet ile tedavi olanlara göre vitamin D düzeyleri düşük saptandı. Bu durum D vitamini eksikliği ile glukoz intoleransı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Suzuki 2006). Çalışmamızda diyabet tedavi şekilleri ile D vitamini düzeyleri ve D vitamini grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kajbaf ve arkadaşlarının yapmış olduğu 245 hastanın dahil edildiği bir çalışmada A1c değeri ile D vitamini düzeyleri ve kronik böbrek hastalığı durumu arasındaki ilişkiye bakılmış. D vitamini yeterli olan grupta A1c  $6.7 \pm 1.0\%$ , yetersizlik olan grupta  $7.3 \pm 1.5\%$  ve eksikliği olan grupta  $8.4 \pm 2.0\%$  idi ( $P<0.0001$ ). Ayrıca son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastalarda A1c  $\%6.5$  olan grup ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, bu da D vitamini replasmanının A1c üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürmüştür (Kajbaf 2014). Suzuki ve arkadaşları diyabet tanısı olan 581 ve diyabet tanısı olmayan 51 Japon hastanın katılımıyla yapılan gözlemsel çalışmasında, D vitamini düşük olguların HbA1c düzeyleri yüksek saptanarak aralarında anlamlı negatif ilişki bildirilmiştir ( $p=0.013$ ) (Suzuki 2006).

Bizim çalışmamızda da 25(OH)D düzeyleri ve A1c değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuç D vitamini düzeylerinin yükseltilmesinin glisemik kontrol üzerine olumlu etkisinin olabileceğini ya da iyi glisemik kontrolü olanlarda vitamin D düzeylerinin daha yüksek saptanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, negatif korelasyon varlığı mutlaka D vitamininin glisemik kontrol üzerinde olumlu etkisi olduğu anlamına gelmez. Yaş, cinsiyet, böbrek durumu gibi çeşitli faktörler D vitamini ve A1c arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Yine de diyabetik hastalarda D vitamini düzeylerinin daha düşük bulunması literatürle uyumlu (Hypponen 2001; Takiishi 2010) olarak D vitamini patogenezinde D vitamini rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda A1c ile SDBY durumu arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı ( $p=0.657$ ). SDBY hastalarını

Çalışma dışı bırakmış olmamızın sonuçta etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Rodriguez ve ark. retinopatinin görülme sıklığının diyabet süresi ile arttığını göstermiştir (Rodriguez-Villalobos 2005). Rodriguez ve ark.'ın yaptıkları çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda diyabet süresi retinopatisi olanlarda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ) ancak diğer risk faktörleri elimine edilmemiştir. Çalışmamızda hem global olarak hem de diyabet tipi alt grubunda DR ile D vitamini arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum hastaların normal dağılım göstermemesi, diyabet süresinin 20 yıldan az olması, glisemik kontrol farklılığı ve proteinüri varlığı ile açıklanabilir.

Soderstrom ve arkadaşları Amerika'da 40 yaş st, 591 T2DM hastasında, hastaların periferel nöropati semptomlarına verdikleri cevap (uyuşma, his kaybı, ağrı ve ellerde veya ayaklarda karıncalanma) zerine D vitamini ile DPN arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. D vitamini cut off değeri  $< 30$  eksiklik olarak tanımlandığında D vitamini ile DPN arasında anlamlı ilişki saptanmış iken ( $p=0.04$ ), cut off değeri  $< 20$  veya  $< 10$  olarak alındığında bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir; 40 yaş altı DPN'si olabilecek hastaların değerlendirilmemiş olması, hastaların T1DM ve T2DM olarak ayrılmamış olması bu çalışmanın eksik yönleridir (Soderstrom 2012).

Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile DPN arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Ayrıca hastaları T1DM ( $p=0.650$ ) ve T2DM ( $p= 0.818$ ) olarak ayırdığımızda da yine anlamlı fark saptamamıştır. Bunun muhtemel nedenleri hastaların yaş dağılımlarının, diyabet sürelerinin, glisemik kontrollerinin, ırk ve genetik özelliklerinin farklılığı ile açıklanabilir.

D vitamini ile Tip 2 diyabetik hastalarda DPN arasındaki ilişkiyi araştıran toplamda 6 büyük çalışmayı içeren 1484 hastanın incelendiği ilk metaanalizde, D vitamini eksikliğinin DPN gelişimiyle ilişkili olabileceği ancak kesin sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu önerilmektedir (Lv 2015).

Yine Türkiye'de yapılmış 557 T2DM hastası ile 112 kontrol hastasının retrospektif karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum D vitamini düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyonlardan DN dışında ( $p=0.002$ ) anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. D vitamini düzeyleri ile A1c arasında da anlamlı ilişki görülmemiştir ( $p=0.095$ ) (Usluogullari 2015). Bizim alışmamızda yukarıdaki çalışmanın tersine D vitamini ile A1c arasında negatif korelasyon saptanmasına rağmen nefropati ile ilişki tespit edilmemiştir.

2011 yılında Elamin ve arkadaşları D vitamininin kan basıncı ve lipidler üzerine etkisini araştıran 14 randomize çalışmayı incelendikleri bir rapor yayınlanmıştır. Bu rapora göre; vitamin D'nin sonlanım (lm, MI, inme) noktalarına anlamlı etkisi olmamıştır

(sırasıyla p değerleri 0.08; 0.064; 0.059) (Elamin 2011). LaCroix ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50-79 yaş arası postmenapozal 36.282 kadına vitamin D3 (400 IU/gün) ve kalsiyum (1000 mg/gün) replasmanı yapılmış, ortalama 7 yıllık takipte kardiyovasküler olaylarda (MI, KAH, inme) ve mortalitede anlamlı bir etki görülmemiştir (LaCroix 2009). Bu çalışmada da serum D vitamini düzeyleri ile makrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiş olması bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bilindiği üzere D vitamini düşüklüğü KVH veya SVO için risk faktörü sayılmamaktadır.

D vitamini düzeyleri T2DM’de T1DM göre daha düşük saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.002$ ). Çalışmamız retrospektif olduğu için bu farkın nedenleri Tip 2 diyabetik hastalarda BKİ yüksek olduğundan obez kişilerin daha az fiziksel aktiviteye sahip oldukları dolayısıyla güneş ışığından daha az faydalandıkları, D vitaminin yağ dokuda dağılımının olması, yaş ortalamasının T2DM’de daha ileri olması ve böbrekte 1- $\alpha$ -hidroksilaz enziminin etkinliğinin azalması, yine obez bireylerde D vitaminin deriden dolaşıma geçişinde bir defekt olabileceği; Tip 1 diyabetiklerde ise vücut yağ içeriği /kas dokusu oranının daha düşük olması, D vitamini açısından zengin gıdaların daha fazla tüketilmesi şeklinde açıklanabilir.

D vitamini ciltte sentezlendiği için 25(OH)D ‘nin alınan gıdalardan çok mevsimlere bağlı anlamlı ölçüde değişeceği öngörülmektedir. Boland ve ark. 1.606 sağlıklı postmenapozal kadın ve 378 yaşlı erkek katılımcı ile yapmış olduğu çalışmada, D vitamini düzeylerinin mevsimlere bağlı anlamlı dalgalanma gösterdiğini bildirmişlerdir (Bolland 2007). Bizim çalışmamızda mevsimler ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Burada çalışmamızın retrospektif olması, hastaların normal dağılım göstermemesi, reçete dışı D vitamini kullanımının yaygınlaşması, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları yanında ortopedi, fizik tedavi gibi klinikler tarafından da D vitamini preparatlarının yaygın kullanılmaya başlanması, yaşanan enlem derecesi, cilt rengi gibi birçok faktörün göz önüne alınması gerektiği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda serum D vitamini düzeyleri ile glisemik kontrol (A1c) arasında negatif korelasyon saptanmış olsa da diyabetin mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonları ile anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamız önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde D vitamini düzeylerinin yüksek tutulmasının glisemik kontrol üzerine olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Serum D vitamini düzeylerinin diyabet ve kronik komplikasyonları üzerine etkisi halen tartışma konusu olduğundan hasta sayısının daha fazla ve takip süresinin daha uzun olduğu ileri araştırılmalar yapılması gerekmektedir.

## 6.KAYNAKLAR

- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63: 225-232.
- Adorini L, Penna G, Giarratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2004;89-90: 437-441.
- Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54: 2983-2987.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339: b3692.
- Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2007;86: 959-964.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews.* 2008;29: 726-776.
- Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2006;102: 156-162.
- Bourlon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D-3 deficiency and is gradually restored by 1,25-dihydroxyvitamin D-3 repletion in the islets of Langerhans of rats. *Journal of Endocrinology.* 1999;162: 101-109.
- Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, et al. Earlier Appearance of Impaired Insulin-Secretion Than of Visceral Adiposity in the Pathogenesis of Niddm - 5-Year Follow-up of Initially Nondiabetic Japanese-American Men. *Diabetes Care.* 1995;18: 747-753.
- Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2004;79: 820-825.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1: S81-90.
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2013;5: 3551-3562.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120: 1-34.
- Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96: 1931-1942.
- Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006;12 Suppl 1: 34-41.
- Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased Insulin-Secretion and Increased Insulin-Resistance Are Independently Related to the 7-Year Risk of Niddm in Mexican-Americans. *Diabetes.* 1995;44: 1386-1391.
- Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes.* 1997;46 Suppl 2: S101-103.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care.* 1998;21: 518-524.
- Hochberg Z. Vitamin D and Rickets. Karger, 2003.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2004;80: 1678S-1688S.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation.* 2006;116: 2062-2072.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007;357: 266-281.
- Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Annals of Epidemiology.* 2009;19: 73-78.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 2005;135: 317-322.
- 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.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 6.edition. 2014.
- Kajbaf F, Mentaverri R, Diouf M, Fournier A, Kamel S, Lalau JD. The Association between 25-Hydroxyvitamin D and Hemoglobin A1c Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Stage 1-5 Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol.* 2014;2014: 142468.

- Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33: 1379-1381.
- KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49: S12-154.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102: 527-532.
- Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2010;33: 1236-1238.
- LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64: 559-567.
- Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003;88: 327-331.
- Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28: 2926-2932.
- Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2015;38: 513-518.
- Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J*. 2000;47: 383-391.
- Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96: 2997-3006.
- Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc*. 2004;63: 275-278.
- Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J*. 2010;86: 18-25; quiz 24.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333: 89-94.
- Ponsoby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002;181: 71-78.
- Rodriguez-Villalobos E, Cervantes-Aguayo F, Vargas-Salado E, Avalos-Munoz ME, Juarez-Becerril DM, Ramirez-Barba EJ. [Diabetic retinopathy: twelve-year incidence and progression]. *Cir Cir*. 2005;73: 79-84.
- Role of Cardiovascular Risk-Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care*. 1989;12: 573-579.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96: 53-58.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28: 169-180.
- Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG, 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med*. 2012;29: 50-55.
- Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics*. 2004;113: e70-72.
- Suzuki A, Kotake M, Ono Y, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*. 2006;53: 503-510.
- Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39: 419-446, table of contents.
- Targher G, Bertolini L, Zenari L, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008;25: 45-50.
- Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2015;15: 33.
- Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80: 1721S-1724S.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104: 787-794.
- Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *New England Journal of Medicine*. 2010;362: 1090-1101.

- Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur J Endocrinol.* 2001;145: 181-186.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93: 512-517.