

ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

IRAKLI DİYABETLİ ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ İLE İNSÜLİN DİRENCİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Sarah Makki Saadoon SAADOON

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2024

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Sarah Makki Saadoon SAADOON tarafından hazırlanan “**İraklı Diyabetli Çocuklarda D Vitamini İle İnsülin Direnci Arasındaki İlişki**” adlı tez çalışması 26/11/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Veyis KARAKOÇ

Eş Danışman : Prof. Dr. Kismat Mohammed TURKI

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Ali KARAİPEKLİ
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Veyis KARAKOÇ
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Ömer ACET
Kimya Anabilim Dalı
Tarsus Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Ersoy YILMAZ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “**İraklı Diyabetli Çocuklarda D Vitamini İle İnsülin Direnci Arasındaki İlişki**” konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını, “intihal içermediğini” beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (26/11/2024).

Sarah Makki Saadoon SAADOON

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

IRAKLI DİYABETLİ ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ İLE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Sarah Makki Saadoon SAADOON

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Veyis KARAKOÇ
Eş Danışman: Prof. Dr. Kismat Mohammed TURKI

Bu çalışmayla, lipid profili ferritin ve D vitamini, açlık plazma glukozu (AKŞ), açlık C-peptid düzeyi, HbA1c, insülin direnci ve serum insülini dahil olmak üzere çeşitli hematolojik parametrelerin düzeylerinin tahmin edilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, diabetes mellituslu çocukların kanında insülin direnci ve D vitamini arasındaki korelasyonun incelenmesi amaçlanmaktadır. Endokrinoloji ve diyabet ihtisas merkezi, Mart 2024'ten Mayıs 2024'e kadar 100 diyabet vakası bildirmiştir. Deneysel çalışma Irak'ın başkenti Bağdat'taki üniversitenin kendi laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Mevcut çalışmadaki çalışmaya katılan gönüllüler aşağıdaki şekilde ayrılmıştır: Çalışmaya 25'i obezite, kalan 25'i normal kiloda olan 50 tip I diyabetli birey ve 50 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Sonuçlar, obez (278.22 ± 9.41) ve T1DM (163.04 ± 21.53) çocuklarda total kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna (128.61 ± 11.68) kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Total trigliserit düzeyleri obez (289.31 ± 8.05) ve T1DM (144.52 ± 9.25) çocuklarda kontrol grubuna (106.52 ± 9.04) kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) bir artış göstermiştir. HDL düzeyleri obez (27.43 ± 2.81) ve T1DM (36.11 ± 3.06) çocuklarda kontrol grubuna (36.53 ± 3.63) kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) farklılıklar göstermiştir. LDL düzeyleri obez (191.03 ± 10.65) ve T1DM (104.72 ± 8.63) çocuklarda kontrol grubuna (88.42 ± 5.75) kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) bir artış göstermiştir. VLDL düzeyleri obez (57.63 ± 6.04) ve T1DM (28.52 ± 6.27) çocuklarda kontrol grubuna (21.61 ± 3.52) kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) bir artış göstermiştir. Eritrosit sayısı hastalarda ($3,56 \pm 0,24$) kontrol grubuna ($4,25 \pm 0,13$) kıyasla anlamlı ($P < 0,05$) bir azalma göstermiştir. Hemoglobin konsantrasyonu kontrol grubuna (12.83 ± 0.47) kıyasla hastalarda (8.43 ± 1.16) anlamlı ($P < 0.05$) bir azalma göstermiştir. PCV hastalarda (25.15 ± 3.51) kontrol grubuna (38.54 ± 2.95) kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) bir azalma göstermiştir. MCV hastalarda (73.11 ± 8.45) kontrol grubuna (74.95 ± 6.41) kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) bir artış göstermiştir. Ferritin konsantrasyonu hastalarda (381.83 ± 11.31) kontrol grubuna (96.17 ± 8.55) kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) bir artış göstermiştir. Vit D konsantrasyonu kontrol grubuna (31.05 ± 4.91) kıyasla hastalarda (9.14 ± 2.52) anlamlı ($P < 0.05$) bir düşüş göstermiştir. AKŞ düzeyleri kontrol grubuna ($5,36 \pm 0,15$) kıyasla hastalarda ($10,53 \pm 2,14$) anlamlı ($P < 0,05$) yükselme göstermiştir. HbA1C konsantrasyonu hastalarda (8.65 ± 1.14) kontrol grubuna (4.62 ± 0.25) kıyasla anlamlı

($P < 0.05$) artış göstermiştir. C-Peptid, kontrol grubuna ($1,75 \pm 0,37$) kıyasla hastalarda ($3,58 \pm 1,11$) anlamlı ($P < 0,05$) yükselme göstermiştir. İnsülin, kontrol grubuna ($9,85 \pm 1,26$) kıyasla hastalarda ($18,93 \pm 1,27$) anlamlı düzeyde ($P < 0,05$) yükselmiştir. Kontrol grubuna ($1,38 \pm 0,21$) kıyasla hastalarda ($3,51 \pm 1,27$) insülin düzeyleri anlamlı düzeyde ($P < 0,05$) yüksek bulunmuştur. Bu çalışma, diyabetli çocuklarda insülin direnci ile D vitamini arasında negatif bir korelasyon ($R^2 = -0.7269$) olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçlar insülin ve D vitamini arasında negatif bir korelasyon (0.8745) olduğunu göstermiştir.



2024, 79 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: D Vitamini, İnsülin direnci, Çocuklar, Diyabet, 25(OH) D

ABSTRACT

Master of Science Thesis

ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D AND INSULIN RESISTANCE IN IRAQI CHILDREN WITH DIABETES

Sarah Makki Saadoon SAADOON

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Veyis KARAKOÇ
Co-Advisor: Prof. Dr. Kismat Mohammed TURKI

The current study aims to estimate the levels of various hematological parameters, including the lipid profile ferritin and vitamin D, fasting plasma glucose (FPG), fasting C-peptide level, HbA1c, insulin resistance, and serum insulin. Additionally, it aims to study the correlation between insulin resistance and vitamin D in the blood of children with diabetes mellitus. The specialized center for endocrinology and diabetes reported 100 cases of diabetes from March 2024 to May 2024. The experimental work was performed in the university's own laboratories in Baghdad, Iraq. The volunteers in the current study were divided as follows: The study included 50 individuals with type I diabetes, of which 25 had obesity and the remaining 25 had normal weight and 50 healthy children. The results showed that total cholesterol levels in obese (278.22 ± 9.41) and T1DM (163.04 ± 21.53) children showed a significant ($P < 0.05$) increase compared to the control group (128.61 ± 11.68). Total triglyceride levels showed in obese (289.31 ± 8.05) and T1DM (144.52 ± 9.25) children a significant ($P < 0.05$) increase compared to the control group (106.52 ± 9.04). HDL levels showed significant ($P < 0.05$) differences in obese (27.43 ± 2.81) and T1DM (36.11 ± 3.06) children compared to the control group (36.53 ± 3.63). LDL levels showed in obese (191.03 ± 10.65) and T1DM (104.72 ± 8.63) children a significant ($P < 0.05$) increase compared to the control group (88.42 ± 5.75). VLDL levels showed in obese (57.63 ± 6.04) and T1DM (28.52 ± 6.27) children a significant ($P < 0.05$) increase compared to the control group (21.61 ± 3.52). RBC count demonstrated a significant ($P < 0.05$) reduction in patients (3.56 ± 0.24) compared to the control group (4.25 ± 0.13). Hemoglobin concentration demonstrated a significant ($P < 0.05$) reduction in patients (8.43 ± 1.16) compared to the control group (12.83 ± 0.47). PCV demonstrated a significant ($P < 0.05$) reduction in patients (25.15 ± 3.51) compared to the control group (38.54 ± 2.95). MCV demonstrated significant ($P < 0.05$) elevation in patients (73.11 ± 8.45) compared to the control group (74.95 ± 6.41). Ferritin concentration demonstrated significant ($P < 0.05$) elevation in patients (381.83 ± 11.31) compared to the control group (96.17 ± 8.55). Vit. D concentration demonstrated a significant ($P < 0.05$) reduction in patients (9.14 ± 2.52) compared to the control group (31.05 ± 4.91). FPG levels demonstrated significant ($P < 0.05$) elevation in patients (10.53 ± 2.14) compared to the control group (5.36 ± 0.15). HbA1C concentration

demonstrated significant ($P < 0.05$) elevation in patients (8.65 ± 1.14) compared to the control group (4.62 ± 0.25). C-Peptide demonstrated significant ($P < 0.05$) elevated in patients (3.58 ± 1.11) compared to control group (1.75 ± 0.37). Insulin demonstrated significant ($P < 0.05$) elevated levels in patients (18.93 ± 1.27) compared to the control group (9.85 ± 1.26). Insulin demonstrated significant ($P < 0.05$) elevated levels in patients (3.51 ± 1.27) compared to the control group (1.38 ± 0.21). The current study reveals a negative correlation ($R^2 = -0.7269$) between insulin resistance and vitamin D in children with diabetes. The results showed a negative correlation (0.8745) between insulin and vitamin D.



2024, 79 pages

Keywords: Vitamin D, Insulin resistance, Children, Diabetes, 25(OH) D

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç Dr. Veyis KARAKOÇ ve Prof Dr. Kismat Mohammed TURKI'ye gösterdikleri sabır, rehberlik ve anlayış için teşekkür ederim.

Mütevazı çabalarımın meyvesini adadım bana hayat veren, umut veren, öğrenme ve bilme tutkusuyla büyüyen, hayatımdaki ilk destekçim olanlara sevgili annem ve sevgili babam Allah'ın lütfuyla bana bahşettiği kimselere.

Tezimin tamamlanmasında büyük rol oynayan ve yolculuğumda bana destek olan herkese çok teşekkür ederim.

Sarah Makki Saadoon SAADOON
Çankırı, Kasım 2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Çalışmanın Amacı	2
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ.....	4
2.1 Diabetes Mellitus	4
2.2 Diyabetin Sınıflandırılması	5
2.2.1 Hormona bağlı diyabet (Tip1 İDM).....	6
2.2.2 İnsüline bağımlı olmayan poligenik bozukluk mellitus (Tip2 NİDDM).....	7
2.2.3 Gestasyonel diyabet	8
2.2.4 Alternatif spesifik türler (Monojenik Tipler).....	8
2.3 Bazı Yaygın Belirti ve Bulgular	9
2.4 Tip 1 Diabetes Mellitus	9
2.5 İnsülin, Kan Şekeri Düzeyleri ve Diyabet.....	9
2.6 İnsülin Türleri	10
2.7 Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Evreleri	11
2.8 Tip 1 Diyabetin Patofizyolojisi.....	12
2.9 Tip 1 Diyabet Tedavisi.....	14
2.10 Kötü Glisemik Kontrol, Komplikasyonlar, Kötü Yaşam Kalitesi ve Erken Ölüm.....	15
2.11 Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması (DCCT)	16
2.12 D Vitamini.....	19
2.12.1 D vitamini türleri.....	20
2.12.2 D vitaminin kaynağı.....	20

2.12.3 D vitamininin metabolizması.....	21
2.12.4 D vitamininin yapısı	23
2.12.5 D vitamini eksikliğinin etiyolojisi	24
2.13 Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta D Vitamininin Rolü.....	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	28
3.1 Hastalar.....	28
3.2 Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi.....	28
3.2.1 Glikoz.....	29
3.2.2 İnsülin	30
3.2.3 İnsülin direncinin tahmini (IR)	30
3.2.4 Glikozile hemoglobin (HbA1c)	31
3.2.5 İnsan C-peptidi	32
3.2.6 Tam kan sayımı (CBC).....	34
3.2.7 Ferritin.....	34
3.2.8 D Vitamini	36
3.3 İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	39
4.1 Sosyo-Demografik Özellikler	39
4.1.1 Örneklem çalışmasının hastalarda cinsiyete göre dağılım sonuçları.....	39
4.1.2 Örneklem çalışmasının hastalarda yerleşim yerine göre dağılım sonuçları....	39
4.2 Kan Diyabetik Parametreleri.....	40
4.3 Lipid Profili	44
4.4 Hematolojik Parametreler	49
4.5 Serum Ferritin.....	54
4.6 Serum D Vitamini	56
4.7 Korelasyonlar	59
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
5.1 Sonuçlar	63
5.2 Öneriler	63
KAYNAKÇA	65
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER DİZİNİ

g	Gram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
nm	Nanometre
°C	Santigrat
%	Yüzde işareti



KISALTMALAR DİZİNİ

APG	Açlık plazma glukozu
ADD	Amerikan diyabet derneği
DVBP	D vitamini bağlayıcı protein
DVR	D vitamini reseptörü
DM	Diabetes mellitus
DMKE	Diyabet müdahaleleri komplikasyonlarının epidemiyolojisi
DTO	Diyet takviyeleri ofisi
EYA	Esterleşmemiş yağ asidi
GD	Gestasyonel diyabet
GH	Glikatlanmış hemoglobin
GA	Güven aralıkları
Hb	Hemoglobin
HNS	Hepatosit nükleer sorunu
İD	İnsülin direnci
İBODM	İnsüline bağımlı olmayan DM
KKH	Kırmızı kan hücresi
OKH	Ortalama korpusküler hacim
PHH	Paketlenmiş hücre hacmi
PTH	Paratiroid hormonu
SP	Sitokrom P450
TO	Tehlike oranları
UVB	Ultraviyole B
UHF	Uluslararası hastalık federasyonu
UHS	Uluslararası hastalık sınıflandırması
UHT	Uluslararası hastalıklar terminolojisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Tip 1 diyabetin aşamaları (Della Manna <i>et al.</i> 2016'dan uyarlanmıştır.....	12
Şekil 2.2 D Vitamini metabolizması (Hurst <i>et al.</i> 2020).....	23
Şekil 2.3 D2 ve D3 vitamininin kimyasal yapısı.....	24
Şekil 3.1 Ferritin standart eğrisi	36
Şekil 3.2 D vitamini için standart eğri	37
Şekil 4.1 Çalışılan gruplarda FBG sayıları	41
Şekil 4.2 Çalışılan gruplarda HbA1C konsantrasyonu	41
Şekil 4.3 Çalışılan gruplarda C-Peptit düzeyleri.....	42
Şekil 4.4 Çalışılan gruplarda insülin konsantrasyonu	42
Şekil 4.5 Çalışılan gruplarda HOMA2-IR konsantrasyonu	43
Şekil 4.6 Çalışılan gruplarda toplam kolesterol düzeyleri	45
Şekil 4.7 Çalışılan gruplarda TG düzeyleri.....	46
Şekil 4.8 Çalışılan gruplarda HDL düzeyleri.....	46
Şekil 4.9 Çalışılan gruplarda LDL düzeyleri	47
Şekil 4.10 Çalışılan gruplarda VLDL düzeyleri	47
Şekil 4.11 Çalışılan gruplarda RBC sayıları	50
Şekil 4.12 Çalışılan gruplarda Hb konsantrasyonu	51
Şekil 4.13 Çalışılan gruplarda PCV yüzdesi.....	51
Şekil 4.14 Çalışılan gruplarda MCV yüzdesi.....	52
Şekil 4.15 Çalışılan gruplarda S. ferritin düzeyleri.....	54
Şekil 4.16 Çalışılan gruplarda D vitamini düzeyleri.....	57
Şekil 4.17 DM'li çocuklarda insülin direnci ve Vit D3 arasındaki korelasyon.....	59
Şekil 4.18 DM'li çocuklarda insülin ve Vit D3 arasındaki korelasyon	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Bu çalışmada kullanılan araç gereçlerin listesi	28
Çizelge 3-2 Glikoz üretim aşamaları.....	29
Çizelge 4.1 Örneklem çalışmasının hastalarda cinsiyete göre dağılımı.....	39
Çizelge 4.2 Örneklem çalışmasının hastaların yerleşim yerlerine göre dağılımı.....	39
Çizelge 4.3 Çalışılan gruplarda açlık plazma glukozu (AKŞ), C-Peptid, HbA1c ve insülin düzeyi	40
Çizelge 4.4 Çalışılan gruplarda lipid profili.....	45
Çizelge 4.5 Çalışılan gruplarda hematolojik parametreler.....	50
Çizelge 4.6 Çalışılan gruplarda serum ferritin konsantrasyonu	54
Çizelge 4.7 Çalışılan gruplarda serum D vitamini konsantrasyonu.....	56

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmekte ve hiperglisemi ile karakterize bir grup yaygın metabolik ve patofizyolojik bozukluğu tanımlamaktadır. İnsülin üreten pankreatik beta hücreleri, Langerhans adacıklarının endokrin güç merkezidir. Diyabetin başlıca nedenlerinden biri, inflamasyon ve apoptoz nedeniyle beta hücre kütlelerinin ve işlevinin kaybıdır (Zammit *et al.* 2014, Mobasser *et al.* 2020).

Daha da önemlisi, Shaw ve arkadaşları (2010) 2010 yılında dünya çapında yetişkinler arasında tahmini diyabet prevalansının 285 milyon (%6,4) olduğunu ve bu sayının 2030 yılına kadar yaklaşık 439 milyona (%7,7) yükseleceğini öngörmektedir. Irak'ta, Basra şehrinde T1DM insidansı yılda 5-9,99/100.000'dir ve 2012 ile 2016 yılları arasında artış göstermiştir (Almahfoodh *et al.* 2017). Benzer şekilde, Al-Nassiryah şehrinde de insidans son beş yıldır artmaktadır (AL-Rubae 2019). Diyabet araştırmalarını desteklemek, güvenilir veriler sağlamak ve bu hastalığın yaygın tehdidini ele almak için mevcut sınırlı sayıda ulusal/bölgesel diyabet kayıtları göz önüne alındığında, nüfus tabanlı bir Arap diyabet kaydı oluşturulması gerekmektedir (Zayed *et al.* 2016). T1DM'li çocukların çoğu normal şekilde büyür, ancak zayıf glisemik kontrol zayıf doğrusal büyüme, zayıf kilo alımı ve/veya gecikmiş iskelet gelişimi ile sonuçlanabilir. Tersine, aşırı insülin ve/veya kalori alımı ile yapılan tedaviler aşırı kilo alımına yol açabilir. Obezite gelişirse, bu durum diyabet yönetimini zorlaştıran insülin direncine yol açabilir (Levitsky *et al.* 2007, Leete *et al.* 2020).

Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA 2014) göre, Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), Gestasyonel diyabet (GDM) ve diğer hastalık nedenlerine bağlı spesifik hastalık türleri olmak üzere diyabet dört genel kategoride sınıflandırılabilir.

Tip 1 diabetes mellitus çocukluk çağının en yaygın kronik hastalıklarından biri olup 40 yaşın altındaki kişilerde en sık görülen diyabet türüdür. Körlük, amputasyon ve son dönem böbrek hastalığının önemli bir nedenidir. T1DM'nin görülme sıklığı birçok ülkede artış göstermekte olup, T1DM diyabetin en yaygın şekli olmakla birlikte spesifik

etiyojisi henüz bilinmemektedir. Sıklığı farklı ırksal ve etnik alt gruplarda değişiklik göstermekte ve genellikle güçlü bir ailesel, muhtemelen genetik yatkınlıkla ilişkilendirilmektedir (Jana *et al.* 2021).

D vitamini (kalsiferol), çok sayıda yağ steroidi içeren bir grubun temel adıdır ve iki ana formu D2 vitamini (ergokalsiferol olarak adlandırılır) ve D3 vitamini (kolekalsiferol olarak adlandırılır). Cilt, güneşten gelen kısa dalga boylu ultraviyole ışığın ve bazı gıda türlerinin etkisiyle doğal olarak kolekalsiferol üretir (Bikle 2009). VitD3'ün DM'nin patogenezi, risklerini ve komplikasyonlarını etkilediğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Çalışmalar, bebeklik döneminde vitD3 takviyesinin erken yetişkinlik döneminde T1DM gelişme riskini azaltabileceğini göstermiştir. Bunun nedeni, adacık hücrelerindeki pankreatik reseptörün, glikoz metabolizmasının homeostazının korunmasında önemli bir rol oynayan vitD3'ün aktif metabolitine tutarlı bir şekilde bağlanmasıdır (Mathieu *et al.* 2014).

Gabbay ve arkadaşlarına (2012) göre, insan hücrelerinin vitD3'e maruz bırakılması onları ölümden korumaktadır. VitD3 takviyesi, yalnızca vitaminin biyolojik konsantrasyonu optimumdan az olan kişilerde faydalı ve toksik değildir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir öneri, tüm bebeklerin en azından mevcut referanslarda belirtilen miktarda vitD3 alması gerektiğini öne sürmektedir (Riachy *et al.* 2016). VitD3 eksikliği insülin salgılanmasını bozar, glukoz intoleransına neden olur ve ayrıca diyabetle ilişkili komplikasyon riskini artırır. Kalsiyum homeostazı için kilit bir düzenleyici olan vitD3, kalsiyum bağımlı endopeptidazları açarak ve normal hücre dışı kalsiyumu geri kazandırarak doğrudan veya dolaylı olarak insülin ekzositozunu iyileştirir. Bu durum, kalsiyumun hücre zarından normal şekilde akmasını sağlayarak glukoz intoleransını düzeltir (Seshadri *et al.* 2011).

1.1 Çalışmanın Amacı

Mevcut çalışma DM'nin çocuklar üzerindeki etkinliğini belirlemeyi amaçlamakta olup bu yan etkilerin

- DM'li çocukların kanında lipid profili parametrelerinin (TC, TG, HDL, LDL ve VLDL) düzeylerinin tahmin edilmesi,
- DM'li çocukların kanında bazı hematolojik parametrelerin (RBC, hemoglobin, PCV ve MCV) düzeylerinin tahmin edilmesi,
- DM'li çocukların serumunda ferritin ve D vitamini düzeylerini tahmin edilmesi
- Diyabetli çocuklarda açlık plazma glukozu (AKŞ), açlık C-peptid düzeyleri, HbA1c, insülin direnci ve serum insülin düzeylerini tahmin edilmesi,
- DM'li çocukların serumunda insülin direnci ve D vitamini arasındaki korelasyonun incelenmesi yoluyla ortaya konulması hedeflenmektedir.



2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1 Diabetes Mellitus

Vücudun endokrin sağlama veya endokrine yanıt verme ve sonuç olarak kandaki doğru şeker (glikoz) düzeylerini koruma yeteneğinin bozulmasıyla karakterize bir makromolekül metabolizması bozukluğu olan diabetes mellitus, kanal bezinin artık endokrin üretme kapasitesine sahip olmaması veya vücudun ürettiği endokrini kullanamaması durumunda ortaya çıkan kronik bir hastalık olabilir. Kanal bezi, gıdalarımızdan aldoheksozun kan dolaşımına ve enerji üretimi için vücut hücrelerine geçişini kolaylaştıran bir anahtar işlevi gören endokrin üretir. Tüm makromoleküllü gıdalar kan dolaşımında aldoheksoza dönüştürülür. Endokrin, aldoheksozun hücrelere girmesine yardımcı olur (IDF 2020, Green *et al.* 2021).

Endokrin sistem, kan şekerini depolanması veya enerji kullanımı için hücrelerinize taşır. Poligenik hastalıkta, vücut ya yeterince endokrin üretmez ya da ürettiği endokrini etkili bir şekilde kullanmaz. Poligenik hastalıktan kaynaklanan tedavi edilmemiş yüksek kan şekeri, sinirlere, gözlere, böbreklere ve diğer organlara zarar verebilir. En yaygın metabolik sendromlardan biri olan poligenik hastalık, dünya çapında iki yüz milyon insanı etkilemekte ve hastalığın etiyolojisini ve başlangıcını etkileyen faktörleri anlama çabasını tetiklemektedir. Diyabetin gelişimine çok sayıda bulaşıcı süreç yol açar, bunlar endokrin eksikliğine yol açan kanal bezi hücrelerinin tahribatından endokrin etkiye dirençle sonuçlanan anormalliklere kadar uzanır. Endokrin eksikliği, dokuların değil, makromolekül, yağ ve süpermolekül metabolizmasındaki sorunlardan kaynaklanır. Bu da diyabetin tipik klinik seçeneklerine, küçük ve büyük tüp komplikasyonlarına ve daha yüksek hastalık riskine yol açar (Malecki and Klupa 2005, Mobasseri *et al.* 2020).

Kanal bezi ya kan glikozunu düşüren endokrini yetersiz miktarda üretir ya da hücreler bunun etkilerine yeterince duyarlı değildir. Kanal bezi endokrin üretse de amaçlandığı gibi işlev göremez. Bu durum endokrin direnci olarak adlandırılır. Poligenik hastalığı daha iyi algılamak için, vücudun gıdaları enerji için nasıl kullandığına (metabolizma olarak bilinen bir yöntem) ilişkin ek bilgileri anlamaya yardımcı olur. Çok sayıda hücre

vücut yapısını oluşturur. Enerji üretmek için hücreler basit bir gıda formuna ihtiyaç duyar. Yiyecek tüketimi sırasında vücut besinin önemli bir kısmını basit bir şeker olan aldohexsoza dönüştürür. Aldoheksoz, vücudun günlük aktiviteler için ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlar (Patterson *et al.* 2019, Gregory *et al.* 2022).

Prevalans üzerine yapılan son araştırmalar, poligenik hastalığın yaklaşık dört,7 milyon bireyi rahatsız ettiğini ortaya koymaktadır. Poligenik hastalığın semptomları arasında aşırı susama, sık idrara çıkma, terleme, bulanık görme, önemli ölçüde kilo kaybı, yorgunluk ve yavaş iyileşen yaralar yer almaktadır. Poligenik hastalığı olan hastaların çoğunda susuzluk, polifaji ve nefropati gibi semptomlar görülür. Poligenik hastalık, yalnızca fizyolojik durumu etkileyen bir durumdur. Salgı değişiklikleri endokrin sistemi etkileyerek etkisiz endokrin üretime yol açar. Bu durum da kandaki aldohexsoz kan şekeri (glukoz) düzeyini yükselterek embriyoyu olumsuz etkileyebilir. Araştırmacılar Venezuelalı bir örneklemin %38,95'inde hızlı disglisemi tespit etmiş, DM için %14,25 ve prediyabet için %40,7'lik bir prevalans belirlemiştir. Araştırmacılar ayrıca kadınlarda yüksek tansiyon, hiperkolesteremi, disglisemi ve DM'nin ek durumlar olduğunu keşfetmiştir. Buna karşın, DSÖ raporu bir Güney Amerika ülkesinde DM için %8,8'lik hesaplanabilir bir prevalans ortaya koymaktadır. Uluslararası Poligenik Hastalık Federasyonu (IDF) 2016 raporunda %11,1'lik bir prevalans tahmin etmektedir (Foster *et al.* 2019, Gregory *et al.* 2022).

Diyabetle ilişkili komplikasyonların yaygınlığında önemli bir artış potansiyeli mevcut olup, bu durum kısmen obezite oranlarındaki artışa bağlanabilir. DM'li bireylerin çeşitliliğindeki artış ve bakımlarının karmaşıklığı mevcut sağlık sistemlerini zorlayabilir. Hayat kurtaran bulguları daha geniş bir kitleye yayarak, hem bireysel hem de toplumsal olarak poligenik hastalıkların yönetimindeki son gelişmelerden fayda sağlamak gereklidir.

2.2 Diyabetin Sınıflandırılması

1980 yılında bir BM kuruluşu, 1985 yılında değişikliğe uğrayan diyabetin geniş çapta kabul gören ilk sınıflandırmasını ortaya koymuştur. Tartışmamızı, birincil veya rahatsız

diyabet olarak bilinen en yaygın ve gerekli diyabet türüne odaklayacağız. Birincil ve ikincil diyabet arasındaki farkı söylemek önemlidir çünkü ikincil diyabetin ameliyat, tümörler, enflamatuvar ekzokrin bez hastalıkları, bazı ilaçlar, aşırı demir yüklenmesi (hemokromatoz) ve bazı kalıtsal veya edinilmiş endokrinopatiler gibi açık nedenlere kadar izlenebilen semptomları vardır (Lavens *et al.* 2021, Ruiz *et al.* 2022).

Sınıflandırma tüm klinik aşamaları, diyabetin etiyolojik türlerini ve çeşitli hiperglisemi sınıflarını içerir. Bir kişiye poligenik bir bozukluk atamak tipik olarak tanımlama anındaki koşullara bağlıdır ve diyabetik bireyler tek bir kategoriye sığmaz. Birincil diyabet muhtemelen heterojen bir bozukluk grubunu temsil eder ve semptomlar tipik bir özelliştir. Diyabetin yeni sınıflandırması, buna neden olabilecek hastalık süreçlerinden herhangi birine sahip bireylerdeki değişen semptom derecelerini yansıtan aşamaları içermektedir (Gregory *et al.* 2022).

BM'nin 1980 ve 1985 yıllarındaki insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) terimleri için yaptığı planlar artık kullanılmamaktadır. Bunun yerine, artık dört tip poligenik mellitus bozukluğu vardır: tip 1 (IDDM), tip 2 (NIDDM), diğer spesifik tipler ve gestasyonel poligenik bozukluk (Thomas *et al.* 2018). 1991'de Uluslararası Hastalıklar Terminolojisi (IND) ve 1992'de Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının (ICD-10) onuncu revizyonu bu değişiklikleri yansıtmıştır (Kumar 1992).

2.2.1 Hormona bağlı diyabet (Tip1 İDM)

Bu diyabet türü reaksiyon diyabeti olarak da bilinir ve daha önce juvenil başlangıçlı veya ketoza eğilimli poligenik hastalık olarak adlandırılmıştır. Birey ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve Addison hastalığı gibi çeşitli otoimmün bozukluklar için de yardım talep edebilir. Tip I diyabet olarak da bilinen insüline bağımlı diyabet (IDDM) öncelikle çocukları ve genç yetişkinleri etkiler. Tipik olarak aniden ortaya çıkar ve yaşamı tehdit etme potansiyeline sahiptir (Malecki and Klupa 2005, Casu *et al.* 2020). Bazen, anti-glutamik asit dekarboksilaz, ada hücresi veya hormon antikorlarının

varlığı, beta hücresi yıkımına yol açan reaksiyon süreçlerini belirleyerek tür bir diyabeti karakterize eder (Casu *et al.* 2020).

B-hücrelerinin yıkımından kaynaklanan tür 1 poligenik hastalık, tipik olarak mutlak hormon eksikliği ile sonuçlanır (American Diabetes Association, 2014). Beta hücre yıkımının hızı değişkenlik gösterir, genellikle bazı bireylerde hızlı, bazılarında ise yavaş gerçekleşir. Kanal bezinin β -adacık hücreleri tahrip olur ve hormon salgılanmasında ciddi bir eksiklik veya yoklukla sonuçlanır. Hormon enjeksiyonları ile tedavi gereklidir. Ada hücresi oto-antikorları, hormonlara karşı motorkar antikorları ve amino asit enzimlerine (GAD) karşı oto antikorlar gibi bağışıklık yıkım belirteçleri hastaların yüzde 85-90'ında mevcuttur. Açlık diyabetik hiperglisemisi tespit edildiğinde, tip 1 diyabetli bireyler tedavi edilir. Diyabetin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, çoğu çalışma beta hücrelerini yok eden oto-antikorları içeren bir AN reaksiyon mekanizmasını doğrulamıştır (Malecki and Klupa 2005, Leslie *et al.* 2021).

2.2.2 İnsüline bağımlı olmayan poligenik bozukluk mellitus (Tip2 NİDDM)

Ketoza dirençli diabetes mellitus, tip A diyabeti tanımlamak için kullanılan bir başka terimdir. İnsülin direnci, ilerleyici hipoglisemik ajan sekreter defektinin temelini oluşturur (American Polygenic Disorder Association, 2014). Bu tür poligenik bozukluğa sahip bireyler sıklıkla hipoglisemik ajanların etkilerine karşı direnç gösterirler (Holt *et al.* 2021). Kan damarları, böbrekler, gözler ve sinirlerdeki yarı kalıcı komplikasyonlar her çeşitte ortaya çıkar ve poligenik bozuklukların başlıca morbidite ve ölüm nedenleridir. Çok işlevli ve yatkınlık yaratan sorunların nedenleri arasında obezite, hareketsizlik, artan yaş (orta yaşlı ve yaşlı insanları etkileyen) ve genetik sorunlar yer almaktadır (Ross and Wilson 2010). Bu tür hastalar makrovasküler ve küçük tüp komplikasyonları geliştirme konusunda abartılı risk altındadır (Ross and Wilson 2010).

2.2.3 Gestasyonel diyabet

İlk kez ortaya çıkan veya gebelik boyunca teşhis edilen aldoheksoz intoleransı, fizyolojik durum diabetes mellitus (GDM) olarak gündeme gelir (IDF 2020). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, kadınlar gebelik boyunca Tip 1 diabetes mellitus geliştirir ve teşhis edilmemiş semptomsuz diyabeti olan kızlar - gebelik boyunca keşfedilen bir çift diyabet - fizyolojik durum diabetes mellitus (GDM) ile sınıflandırılır (Ilonen *et al.* 2021). Verge ve arkadaşlarına (2016) göre, fizyolojik durum diyabeti (GDM), gebelik sırasında teşhis edilen ancak açıkça diyabet olmayan bir diyabet türüdür. Fizyolojik durum diyabeti gebelik boyunca gelişebilir, doğumdan sonra ortadan kalkabilir ve kalkmalıdır. Uzun vadede, GDM'li annelerden doğan çocuklar, daha sonraki yaşamlarında obezite ve bir çift poligenik bozukluk riski altındadır, bu gelişme, intrauterin hiperglisemiye maruz kalmanın sonuçlarına bağlanmaktadır.

2.2.4 Alternatif spesifik türler (Monojenik Tipler)

Poligenik hastalıklar çoğunlukla aileden geçer. Hepatosit nükleer sorunu (HNF)-1a adı verilen çok içsel bir organ transkripsiyon probleminde vücut 12 üzerindeki değişikliklerden kaynaklanırlar. Bu mutasyonlar aynı zamanda beta hücrelerinde genetik kusurlar olarak da ortaya çıkar. Bu poligenik hastalık çeşitleri genellikle erken yaşta (genellikle yirmi beş yaşından önce) semptomların başlamasıyla karakterize edilir. Bunlar aynı zamanda gençlerin olgunluk başlangıçlı poligenik hastalığı (MODY) (ADA 2014) veya gençlerde ketoasidoza dirençli diabetes mellitus veya iç salgı eylemi ile ilgili sorunları olan, rubor veya kistik fibroz gibi ekzokrin kanal bezi hastalıkları olan kişiler, alternatif endokrinopatilerle ilgili patolojisi olan kişiler (akromegali gibi) ve ilaç, kimyasallar veya enfeksiyonların neden olduğu pankreas patolojisi olan kişiler olarak da bilinir (Harris 2013). HIV/AIDS tedavisi veya organ nakli de belirli ilaçların kullanımını içerir. Sadece az sayıda ailede proinsülinin iç salgıya dönüştürülememesine neden olan genetik anormallikler vardır ve bu özellikler ilişkili kromozom baskın modelinde kalıtılır. Bu genetik anormallikler diabetes mellitus vakalarının yalnızca yüzde 100'ünü oluşturur (Verge *et al.* 2016).

2.3 Bazı Yaygın Belirti ve Bulgular

DM'de hücreler aldoheksozu normal şekilde metabolize edemez ve etkili bir şekilde aç kalır (Ross and Wilson 2010). Diyabetin uzun vadeli etkileri arasında görme kaybına yol açabilen ilerleyici retinopati gelişimi, yetmezliğe yol açabilen böbrek bozukluğu, ayak ülseri riski taşıyan patoloji, nörolog eklemi, istemsiz patoloji belirtileri ve cinsel işlev bozukluğu yer alır (Wild *et al.* 2004).

Poligenik hastalık alanlarına sahip kişiler hastalık risklerini artıracaktır. Amino asitlerden ve vücut makromoleküllerinden meydana gelen glukoneogenez sürecine bağlı olarak belirlenen diğer çeşitli semptomlar, kas kaybına, doku bozulmasına ve kan şekeri düzeylerinde artışa ve vücut yağının yıkıcı metabolizmasına, enerjisinin bir kısmını katartik hale getirmesine ve organik bileşik cisimlerin aşırı üretimine yol açar (Ross and Wilson 2010).

2.4 Tip 1 Diabetes Mellitus

DeFronzo ve diğerlerine (2015) göre, tip 1 diyabet çocukluk ve ergenlik döneminde en sık görülen endokrin kronik hastalıktır. Görülme sıklığı son yarım yüzyılda küresel olarak yılda %3-5 oranında artmaktadır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve ergenlik döneminde zirve yapmaktadır (Dabelea *et al.* 2014, Robertson *et al.* 2021). Yüksek kan glikoz düzeyi (hiperglisemi) diyabetin ayırt edici özelliğidir, ancak farklı nedenleri ve hastalık süreçleri olan çeşitli türleri vardır. Burada pankreas insülin üretmediğinde ortaya çıkan ve genellikle çocukluk çağında başlayan kronik, yaşam boyu süren bir durum olan tip 1 diyabete odaklanılmaktadır (DeFronzo *et al.* 2015, Nderstigt *et al.* 2019).

2.5 İnsülin, Kan Şekeri Düzeyleri ve Diyabet

İnsülin, pankreatik β hücreleri tarafından salgılanan bir peptit hormonudur. İnsülin, hücrelerin enerji üretmek için gıdalardaki karbonhidratlardan, yağlardan ve amino

asitlerden glikoz almasını sağlar. Diyabet, vücudun insülin üretimi, salgılaması veya kullanımıyla ilgili sorunlardan kaynaklanır. Buna ek olarak, insülin anabolik bir hormondur, yani glikozun karaciğerde glikojen şeklinde ve kaslar gibi vücudun diğer bazı bölgelerinde depolanmasını sağlar. Ayrıca trigliserit oksidasyonlarını inhibe ederek lipit depolanmasına da izin verir (DeFronzo *et al.* 2015). Gıda alımını takiben, insülin vücut enerjisi rezervlerinin katabolizmasını antagonize eder. Açlık dönemlerinde, glukagon ve adrenalin içeren karşı düzenleyici hormonlar, düşen insülin kan düzeyi ile birleştiğinde hepatik glukoz üretimini uyarır. İnsülin ayrıca açlık ve gıda alımı dönemlerine rağmen kan glikoz düzeylerinin dar bir aralıkta tutulmasında önemli bir rol oynar. İnsülinin hepatik trigliserit sentezini sınırlandırması, endotel homeostazının korunmasına yardımcı olması ve trombotik kaskadları düzenlemesi gibi vücutta başka işlevleri de vardır (DeFronzo *et al.* 2015, Sharp *et al.* 2019).

2.6 İnsülin Türleri

Pankreas hücrelerinin tahrip olması vücutlarının insülin üretmesini engellediğinden, tip 1 diyabet teşhisi konan kişiler durumlarını yönetmek için günlük insülin almak zorundadır. İnsülinin 20. yüzyılın başlarında izole edilmesi, tip 1 diyabeti uzun süreli hayatta kalma oranlarına sahip bir durum haline getirmiştir (Della Manna *et al.* 2016, Esposito *et al.* 2019, Ferrara-Cook *et al.* 2020). Bireylerin alabileceği farklı insülin türleri vardır. İnsülin, hızlı, kısa, orta ve uzun etkili insülinleri içeren etki süresine göre kategorize edilebilir. Enjeksiyondan hemen sonra çalışmaya başlayan hızlı etkili insülinler, 24 saate kadar çalışabilen uzun etkili insülinlere geçiş yaparken, kısa ve orta etkili insülinler bu ikisinin arasında yer alır. Ayrıca başlangıç (insülinin kan dolaşımına ulaşması ve çalışmaya başlaması için gereken süre), zirve (insülinin en etkili olduğu zaman) ve süre (insülinin vücutta çalıştığı süre) açısından da farklılık gösterirler (JDC 2017).

Genellikle insanlar yemekten sonra kan glikoz düzeylerindeki artışı kontrol etmek için yemeklerden önce hızlı etkili insülinler alırlar. Bu tür insülinler daha uzun etkili insülinlerle birlikte kullanılır. Novorapid hızlı etkili insüline bir örnektir. Hızlı etkili insülinlerin başlangıcı 10-30 dakika, zirvesi 30 dakika ila üç saat ve süresi üç ila beş

saattir (JDC, 2017, Vehik *et al.* 2019). Kısa etkili insülinler, yemeklerden sonra kan glikoz düzeylerindeki artışı kontrol etmek için tipik olarak yemeklerden 30 dakika önce alınır. Bu tür insülinler daha uzun etkili insülinlerle birlikte kullanılır. Actrapid kısa etkili insülinlere bir örnektir. Kısa etkili insülinlerin başlangıcı 30 dakika ila bir saat, doruk noktası iki ila beş saat ve süresi 12 saate kadardır (JDC 2017).

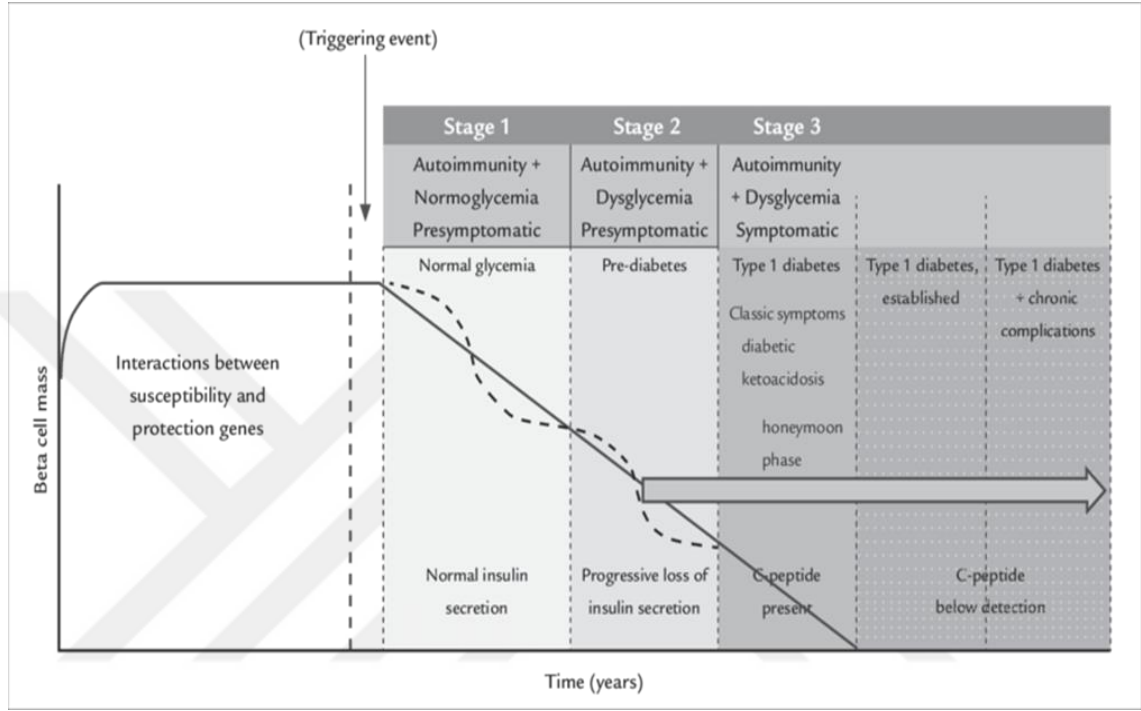
Orta etkili insülinler, genellikle ihtiyaç duyulduğunda hızlı veya kısa etkili insülinlerle birlikte alınan insülin türleridir. Hızlı veya kısa etkili insülinler etkisini yitirdiğinde, kan şekeri düzeylerini kontrol etmek için ara etkili insülinler kullanılır. Humulin hızlı etkili insüline bir örnektir. Orta etkili insülinlerin başlangıcı bir buçuk ila dört saat, doruk noktası dört ila 12 saat ve süresi 24 saate kadardır (JDC, 2017). Uzun etkili insülinler, genellikle ihtiyaç duyulduğunda hızlı veya kısa etkili insülinlerle birlikte alınan insülin türleridir. Hızlı veya kısa etkili insülinler çalışmayı bıraktığında, gün boyunca sabit insülin iletimi sağladıkları için kan şekeri düzeylerini kontrol etmek için uzun etkili insülinler alınır. Lantus uzun etkili insüline bir örnektir. Uzun etkili insülinlerin başlangıcı 45 dakika ila dört saat arasındadır, zirve noktası minimumdur ve süresi 24 saat veya daha fazladır (JDC, 2017).

Mixtard adı verilen ve hem kısa hem de uzun etkili insülinlerin karışımını içeren bir başka insülin türü daha vardır (EMA, 2014). Tüm bu insülinleri deri altındaki yağ dokusuna, uyluk, karın veya omuz bölgelerine enjekte edilir. İnsülini almadan önce ve düzenli olarak enjeksiyon bölgesi değiştirilmeli ve kan şekeri düzeyi test edilmelidir (EMA 2014, Anderson *et al.* 2021).

2.7 Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Evreleri

Tip 1 diyabeti olan ve genetik risk taşıyan bireyler, tip 1 diyabetin ilerleme sürecini, prelinik asemptomatik bir aşamadan diyabetle ilişkili olası komplikasyonların görüldüğü kronik bir duruma kadar bir süreklilik olarak göstermektedir. Tip 1 diyabet üç farklı aşamada ortaya çıkmaktadır: Evre 1: pozitif otoimmünite (β -hücrelerinde adacığa karşı iki veya daha fazla otoantikor) ve normal kan glukoz düzeyleri ile pre-septomatik tip 1 diyabet. Evre 2: Pozitif otoimmünite ve anormal kan şekeri

düzeylerine sahip pre-septomatik tip 1 diyabet. Evre 3, pozitif otoimmünite ve anormal kan glikoz düzeyleri ile karakterize tip 1 diyabetin semptomatik evresini temsil etmektedir. Bu aşamalar değişken olmakla birlikte öngörülebilir hızlarda gerçekleşir (Della Manna *et al.* 2016, Culina *et al.* 2019) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Tip 1 diyabetin aşamaları (Della Manna *et al.* 2016)

2.8 Tip 1 Diyabetin Patofizyolojisi

Tip 1 diyabetin gelişimine genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu aracılık etmektedir. Genetik yatkınlıkların tetiklediği çevresel faktörler, tip 1 diyabet gelişme riskini artırmaktadır (DeFronzo *et al.* 2015, Kotwal *et al.* 2019). D vitamini eksikliği, emzirmenin olmadığı erken bebeklik dönemi diyetleri ve bebeklerin inek sütü ve buğday proteinlerine (özellikle gluten) erken maruz kalması gibi çevresel faktörler, tip 1 diyabet insidans oranlarındaki mevcut küresel artışı potansiyel olarak açıklayabilir (Daneman 2006, Butalia *et al.* 2016).

Diğer çevresel faktörler arasında virüsler ve bakteriler sayılabilir. Enterovirüs, Rota, Kızamıkçık, Kabakulak ve Sitomegalovirüs gibi belirli virüslere maruz kalmak veya bağırsak mikrobiyotasının bozulması, çocukları tip 1 diyabete yatkın hale getirebilir. Hijyen hipotezi, bebeklik ve erken çocukluk döneminde çeşitli enfeksiyonlara maruz kalmanın çocukları yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde tip 1 diyabet geliştirmekten koruyabileceğini öne sürmektedir (Butalia *et al.* 2016, Ramos-Rodríguez *et al.* 2019). Preeklampsi, yüksek anne yaşı, yüksek vücut kitle indeksi ve stres gibi perinatal ve psikolojik stresler de tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkili olabilir (Butalia *et al.* 2016).

Tip 1 diyabet insidansındaki mevcut artışın tek bir faktörle açıklanamayan çok faktörlü bir süreç olduğu, bunun yerine genetik ve çevresel faktörler arasında bir etkileşim olduğu öne sürülmüştür (Atkinson *et al.* 2014, Butalia *et al.* 2016). Genetik ve çevresel faktörlerin birbirleriyle etkileşime girerek diyabeti nasıl tetiklediğine dair kesin mekanizmalar hala bilinmemektedir. Ancak, bu faktörlerin pankreasta insülin üreten β -hücrelerinin tahrip olmasına yol açtığına inanılmaktadır. Bu da kan glikoz düzeylerinin yükselmesine neden olur. Tip 1 diyabetin klinik olarak belirgin hale gelmesi için β -hücrelerinin %80-95'inin hasar görmesi gerekmektedir (Atkinson *et al.* 2014, DeFronzo *et al.* 2015, Korpos *et al.* 2021).

Bu faktörler CD4 ve CD8 T hücrelerinin aktivasyonunu tetikleyerek insülit olarak bilinen enflamatuvar bir süreci başlatır. İnsülit, doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive eden ve otoantikor üretmeye başlayan B hücrelerini aktive eder. Bunlar pankreastaki hasarlı hücrelerin aktivasyonuna yol açar. β -hücreleri hasar gördüğünde, T hücrelerini harekete geçirirler. Bu hücreler daha sonra serumda bulunabilen ve diğer semptomlarla birlikte durumun teşhis edilmesine yardımcı olan adacığa özgü otoantikorlar üretir (Atkinson *et al.* 2014, DeFronzo *et al.* 2015). Diyabetin klasik semptomları üç polidir: poliüri (idrara çıkma artışı), polidipsi (susuzluk artışı), polifaji (açlık artışı) ve hiperglisemi. Ketozis anoreksiye neden olduğu için polifaji olmayabilir. Diğer spesifik olmayan semptomlar yorgunluk, kusma, baş ağrısı, kabızlık ve kilo kaybı olabilir (DeFronzo *et al.* 2015, Leete *et al.* 2020).

Yeni tanı konmuş tip 1 diyabetli çocukların yaklaşık %30'unda diyabetik ketoasidoz görülmektedir (Atkinson *et al.* 2014, Lammert and Zeeb, 2014). Ancak bu oran ülkeler arasında %13-80 arasında değişmekte olup en yüksek oranlar Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan ve Romanya'da, en düşük oranlar ise İsveç, Slovak Cumhuriyeti ve Kanada'da görülmektedir (Usher-Smith *et al.* 2012, Battaglia *et al.* 2020). Levy-Marchal ve arkadaşları 2001 yılında Avrupa'da diyabetik ketoasidoz ile başvuran çocukların oranının yaklaşık %40 olduğunu bildirmiştir.

Tip 1 diyabet tanısı konulduktan ve insülin kullanmaya başladıktan sonra, β -hücresi tarafından bir miktar endojen insülin salgılanması geri kazanılabilir ve bireyler balayı döneminden geçer. Balayı döneminde insülin gereksinimi düşer. Bu dönem tip 1 diyabet tanısından sonra, özellikle de tanıdan sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkabilir. Araştırmacılar, tip 1 diyabet tanısı konan bireylerin %18-62'sinin bu kısmi remisyonu yaşadığını bildirmiştir (Daneman, 2006, Van Belle *et al.* , 2011, DeFronzo *et al.* 2015). Daha yaşlı bireyler ve tip 1 diyabetin başlangıçta daha az şiddetli seyrettiği bireyler sürekli olarak daha uzun remisyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu doğal remisyon geçicidir ve eksojen enjekte edilen insülin ihtiyacının artmasıyla (kademeli veya ani) sona erer (Daneman, 2006, Van Belle *et al.* 2011).

2.9 Tip 1 Diyabet Tedavisi

Tip 1 diyabetin tedavisine yönelik uygulamalar, insülin türüne ve uygulama yöntemine (enjeksiyonlar veya insülin pompaları gibi) bakılmaksızın günlük insülin alımını içermektedir. İnsülin pompaları, deri altına yerleştirilen bir kateter aracılığıyla sürekli olarak insülin sağlayan taşınabilir cihazlardır), günlük sık kan şekeri takibi, bireyin tercihlerine, yaşına, kilosuna, gelişim aşamasına, kültürüne ve yaşam tarzına göre uyarlanması gereken karbonhidrat sayımını içeren beslenme planlaması, kan şekeri düzeylerine dayalı insülin dozu ayarlamaları, fiziksel aktiviteler, ve karbonhidrat alımı (bazı insülin türleriyle), hipo ve hiperglisemiden kaçınma ve bunları yönetme, çölyak hastalığı gibi ilişkili durumların yanı sıra retinopati gibi diyabetle ilişkili komplikasyonların taranması ve tedavisi ve son olarak, tip 1 diyabet tanısı almış bireylerin depresyon ve yeme bozuklukları gibi psikolojik ve psikososyal refahına

dikkat edilmelidir (Daneman 2006, DeFronzo *et al.* 2015, Benkahla *et al.* 2021, Quesada-Masachs *et al.* 2022). Bir bireyin glisemik kontrolü, kötü diyabet yönetiminin göstergesi olabilir. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları araştırma bölümü, DSCM'nin zaman içinde nasıl geliştiğini tartışacaktır.

2.10 Kötü Glisemik Kontrol, Komplikasyonlar, Kötü Yaşam Kalitesi ve Erken Ölüm

Kötü glisemik kontrol, hem kısa hem de uzun vadeli komplikasyonların gelişme riskinde bir artışla ilişkilidir. Kısa vadeli komplikasyonlar arasında hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz yer almaktadır. Uzun vadeli komplikasyonlar arasında retinopati (körlük), nefropati (böbreklerde hasar), nöropati (sinirlerde hasar) ve makrovasküler (kalp damarlarında hasar) komplikasyonlar yer alır. Bu komplikasyonlar yıkıcı sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, glisemik kontrolün önerilen aralıkta tutulması, diyabet komplikasyonlarının başlangıcını geciktirmek ve ilerlemesini yavaşlatmak için çok önemlidir (Nathan *et al.* 2009). Kötü glisemik kontrol, tip 1 diyabetli ergenlerin yaşam kalitesini de etkilemektedir. Avrupa, Japonya ve Kuzey Amerika'yı kapsayan 17 farklı ülkeden 10-18 yaş arası 2.101 ergenin katıldığı kesitsel bir çalışmada kötü glisemik kontrol, ergenlerin yaşam kalitesinin daha iyi olmamasıyla ilişkilendirilmiştir (Hoey *et al.* 2001, Gonzalez-Duque *et al.* 2018).

Araştırmacılar, yaşam kalitesini ölçmek için Ingersoll ve Marrero (1991) tarafından geliştirilen diyabet yaşam kalitesi anketinin ergen versiyonunu kullanmıştır. Anket diyabetin etkisi, diyabetle ilgili endişeler, yaşam memnuniyeti ve sağlık algısı olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Her bir anket bölümü için Cronbach α değeri 0.79 ile 0.92 arasında değişmektedir, bu da anket bölümlerinin iç tutarlılığının kabul edilebilir ile mükemmel arasında değiştiği anlamına gelmektedir. Cronbach α , iç tutarlılığın (güvenilirliğin) bir ölçüsüdür, başka bir deyişle anket maddelerinin ne kadar yakın ilişkili olduğunu gösterir. Bu çalışma, daha düşük HbA1c düzeylerinin daha düşük algılanan hastalık yükü (P değeri < 0.0001), daha az endişe (P değeri < 0.05), daha fazla memnuniyet (P değeri < 0.0001) ve daha iyi sağlık algısı (P değeri < 0.0001)

ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Glisemik kontrolün iyileştirilmesi yalnızca yaşam kalitesini artırmakla kalmaz, aynı zamanda erken ölüm riskini de azaltır.

Lind ve arkadaşları (2014), farklı HbA1c düzeylerine sahip 33.915 tip 1 diyabetli birey arasındaki ölüm riskini, İsveç'teki genel nüfustan yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 169.249 diyabetik olmayan birey arasındaki ölüm riskiyle karşılaştırarak incelemiştir. Lind ve arkadaşları (2014) ölümle ilgili, olaydan olaya zaman analizi olarak da bilinen sağkalım analizleri de dahil olmak üzere uygun istatistiksel analizler gerçekleştirmiştir. Çeşitli değişkenlerin belirli bir olayın (bu durumda ölüm) meydana gelmesi üzerindeki etkisini araştırmak için Cox regresyonunu kullanmışlar ve sonuçları tehlike oranları (HR) olarak sunmuşlardır. Bu çalışmada, tip 1 diyabetli bireyler arasında ölüm riskinde kontrole kıyasla önemli bir artış bulunmuştur. HbA1c düzeyleri %6,9 veya daha düşük olan ve iyi glisemik kontrol sağlayan diyabetli bireyler, HR = 2,36, Güven Aralıkları (CI) 1,97-2,83 ve P değeri 0,001'den az olan eşleştirilmiş kontrollerin iki katı ölüm riskine sahip olmuştur. Glisemik kontrol kötüleştikçe ölüm riski de artmaktadır. HbA1c düzeyleri %9,7'nin üzerinde olan bireyler, eşleştirilmiş kontrollere kıyasla sekiz buçuk kat daha fazla ölüm riskine sahip olup HR = 8,51, CI 7,24-10,01, P değeri < 0,001'dir.

Artmış riskin boyutu ikna edici bir kanıt olsa da, gözlemsel kesitsel çalışmalar incelenen değişkenler ile ölüm riski arasındaki ilişkiyi tanımlayabilir, ancak nedenselliği belirleyemez (Carlson ve Morrison, 2009). Karıştırıcı değişkenler ilişkileri maskeleyebilir veya çalışılan değişkenler arasında yanlış bir ilişki olduğunu gösterebilir (Skelly *et al.* 2012), bu çalışmanın yazarları analizin yaş ve cinsiyet gibi bazı potansiyel karıştırıcılara göre ayarlandığını bildirmiştir.

2.11 Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması (DCCT)

Önemli bir araştırma olan DCCT'nin 1993 yılında yayınlanmasından sonra tip 1 diyabet yönetim hedefleri değişmiştir. Çok merkezli, rastgele kontrollü klinik çalışma ilk olarak yoğun tedavinin retinopati, nefropati, nöropati ve makrovasküler komplikasyonlar gibi diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişimini önleyip önleyemeyeceğini ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamıştır.

İkinci olarak, çalışma yoğun tedavinin diyabetle ilişkili komplikasyonların ilerlemesini yavaşlatıp yavaşlatamayacağını belirlemeyi amaçlamıştır. Araştırmacılar, Kanada ve ABD'deki 29 farklı tıp merkezinden 13-39 yaş arası 1.441 diyabet hastası katılımcıyı çalışmaya dahil etmiştir. Araştırmacılar katılımcıları ortalama altı buçuk yıl boyunca takip etmiştir (DCCT Research Group, 1986, 1993). Bu çalışmanın sonuçları, yoğun tedavinin HbA1c düzeylerini düşürdüğünü, diyabetle ilgili komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini ve katılan kişilerde ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir (DCCT Research Group 1993).

Geleneksel tedavi hedefleri şunlardır:

- Hiperglisemi veya glikozüri ile ilişkili semptomların olmaması,
- Ketonüri yokluğu,
- Normal büyüme, gelişme ve ideal vücut ağırlığının korunması,
- Şiddetli veya sık hipoglisemiden kurtulma. Geleneksel tedavinin herhangi bir spesifik glisemik hedefi yoktu.

Geleneksel tedavi yönetimi şunları kapsamaktadır:

- Bir veya iki insülin enjeksiyonu (hızlı ve orta etkili insülinlerin karışımı),
- Günlük kendi kendine kan veya idrar glikozu takibi,
- Diyet ve egzersiz eğitimi.

Geleneksel tedavi günlük insülin dozu ayarlamalarını içermemiştir. Yoğun tedavi aşağıdaki hedeflere ulaşmayı amaçlamıştır:

- Pre-prandiyal kan glukoz düzeyleri desilitre başına 70 ila 120 miligram (mg/dl) arasında değişmektedir. Bu da litre başına 3,9-6,7 milimole (mmol/L) eşittir.
- Yemek sonrası kan şekeri düzeyleri 180 mg/dl'den düşüktür. Bu değer 10 mmol/L'ye eşittir.
- Haftalık üç kan şekeri düzeyi 65 mg/dl'den yüksek. Bu değer 3,6 mmol/L'ye eşittir.

- Aylık glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ölçümünün %6,05'in altında olması.

Yoğun tedavi yönetimi aşağıdakileri içermektedir:

- Günde üç veya daha fazla enjeksiyonluk insülin uygulaması veya insülin pompası kullanımı,
- Günde en az dört kez kan glikoz düzeylerinin kendi kendine izlenmesi,
- Kan glukoz düzeylerine göre insülin dozu ayarlaması,
- Bir diyet ve egzersiz planına uymak,
- Bir sağlık ekibine aylık ziyarette bulunmak (DCCT Research Group 1993).

DCCT sona erdikten sonra, araştırmacılar Diyabet Müdahaleleri Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi (EDIC) olarak bilinen bir takip prospektif boylamsal çalışma yürütmüştür. DCCT katılımcılarından oluşan aynı kohortu ortalama on yıl veya daha uzun bir süre boyunca sürekli olarak takip edilmiştir. EDIC çalışması (EDIC Araştırma Grubu, 1999) farklı diyabet tedavilerinin (geleneksel ve yoğun) uzun vadeli etkilerini incelemeyi ve katılımcılar yoğun tedavi aldıklarında diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarının (retinopati, nöropati ve kardiyovasküler hastalıklar) sıklığını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

EDIC çalışması katılımcıları, tıbbi geçmişleri, genel sağlık durumları, diyabet yönetimleri, kullandıkları ilaçlar, diyabet komplikasyonlarının oluşumu ve yeni durumların gelişiminin yıllık olarak ayrıntılı bir değerlendirmesini de içeren standartlaştırılmış bir yıllık fizik muayeneden geçirilmiştir. Ayrıca, EDIC Araştırma Grubu (1999) iki yılda bir sağlık memnuniyeti ve yaşam kalitesi ölçümlerini değerlendirmiştir. EDIC çalışmasının bulguları DCCT bulgularını doğrulamış ve yoğun bir şekilde tedavi edilen katılımcıların uzun vadeli komplikasyon oranlarının önemli ölçüde düşük olduğunun altını çizmiştir (Nathan *et al.* 2009).

Örneğin, yoğun tedavi grubuna atanan 24 katılımcıda, geleneksel tedavi grubuna atanan 46 katılımcıya kıyasla, 22 yıllık medyan takip süresi boyunca (hem DCCT hem de

EDIC'de) nefropatiye -son evre böbrek yetmezliğine- yol açan glomerüler filtrasyon hızında bozulma gelişmiştir. Risk azalması %50, CI 18-69, P değeri = 0.006 (DCCT/EDIC Araştırma Grubu, 2011). Bir başka örnek de retinopati gelişimidir. 10 yıllık takip süresi boyunca, yoğun tedavi alan katılımcılarda geleneksel tedavi alanlara kıyasla daha düşük retinopati vakaları görülmüştür. Tehlike azalmaları %53-56 arasında değişmektedir, P değeri < 0.001 (DCCT, EDI and CRG, 2008). Her iki çalışma da yoğun tedavi gören katılımcıların HbA1c düzeylerinin daha düşük olduğunu ve dolayısıyla diyabetle ilişkili komplikasyon geliştirme risklerinin azaldığını göstermiştir (Kilpatrick *et al.* 2009, Wiles *et al.* 2019).

DSCM için yoğun tedavinin sonuçları arasında günlük insülin enjeksiyon sayısının artırılması, günlük kan şekeri izleme sıklığının artırılması, insülin dozunun kan şekeri düzeylerine ve karbonhidrat alımına göre ayarlanması, sağlık ekipleriyle düzenli randevulara gidilmesi ve beslenme ve egzersiz planlarına uyulması yer almaktadır. Bu durum, diyabetli bireylerin daha önceki geleneksel tedavi yönetimlerinin aksine, DSCM için proaktif planlama gerektiren ek öz bakım faaliyetlerine katılmaları gerektiğini göstermektedir (Weissberg-Benchell and Antisdel 2000).

2.12 D Vitamini

D3 Vitamini güneş ışığı vitamini (kolekalsiferol) olarak da bilinir. Vücut dokuları, yağda çözünen dört vitaminden (A, D, E ve K) biri olan D3 Vitaminini depolar. Bu önemli vitamin, kalsiyum ve fosfat düzeylerini sabit tutmak ve farklı hücre türlerinin büyümesini ve farklılaşmasını kontrol etmek için gereklidir (Zhou *et al.* 2020, Ahmed *et al.* 2021). Ayrıca, çok sayıda araştırmanın katkısıyla bilim insanları, hormon benzeri D vitaminini kardiyovasküler hastalık rahatsızlıkları (hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği), kolon ve meme kanseri gibi kanser, felç, otizm, diyabet dahil metabolik bozukluklar, bilişsel bozukluk, bunama, psikoz gibi vücuttaki bazı rahatsızlıklarla ilişkilendirmiş ve raşitizm, osteomalazi, osteoporoz gibi iskelet hastalıkları ve multipl skleroz veya tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar, crohn hastalığı gibi enflamatuvar bağırsak hastalığı, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları veya Hodgkin dışı lenfoma ve Alzheimer hastalığı gibi nörobilişsel bozukluklar dahil

olmak üzere kronik hastalıklarla ilişkili iskelet sağlığı (kemik mineralizasyonu, yeniden şekillenmesi ve bakımı) için gereklidir (Zhou *et al.* 2020). D vitamini, hemen hemen her dokuda gen ekspresyonu ve sinyal iletiminin küresel bir düzenleyicisidir. D vitamini, D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak epitel hücrelerinin sakin ve farklılaşmış bir durumda kalmasına yardımcı olur. Ayrıca hücreleri hem iç hem de dış streslerden koruyan yolları aktive eder (Shi *et al.* 2019, Khan *et al.* 2019).

2.12.1 D vitamini türleri

İki ana D vitamini türü vardır:

Bitkiler tarafından sentezlenen ve insan vücudu tarafından üretilmeyen D2 vitamini (ergokalsiferol).

Güneş ışığı çıplak deriye vurduğunda deride büyük miktarlarda üretilen D3 Vitamini (kolekalsiferol). Ayrıca, hayvansal kaynaklardan da alınabilir.

D vitamininin diğer doğal türleri ise D vitamini (ergokalsiferol: lumisterol), D4 vitamini (22-dihidroergokalsiferol) ve D5 vitaminidir (sitokalsiferol). 22-oxacalcitriol (OCT) ve falecalcitriol gibi birçok sentetik D vitamini benzerleri vardır (Ahmed *et al.* 2021).

2.12.2 D vitaminin kaynağı

İnsan vücudu, bir hormon olarak da bilinen D vitamini sentezleme yeteneğine sahiptir. Ayrıca güneş ışığına, özellikle de ultraviyole B radyasyonuna (UVB) maruz kaldığında deride D vitamini üretir (Ma *et al.* 2019). Cilt, provitamin D'yi D3 vitaminine dönüştüren bir reaksiyona girer ve daha sonra ek işlem için karaciğer ve böbreklere gider (Mei *et al.* 2022). Yaz aylarında daha fazla UVB Emilimi gerçekleşir ve daha fazla D vitamini üretilir, fazlası yağ dokusunda depolanır (Ruiz-Ballesteros *et al.* 2020). Güneş ışığına maruz kalındığında D vitamininden elde edilen konsantrasyonlarla karşılaştırıldığında, yiyecekler zararlı bir D vitamini kaynağıdır zira tam bir diyet

öğününden 40 ila 400 IU sağlarken, 20 dakika boyunca güneşe maruz kalmak 10.000 IU D vitamini üretebilir. Cilt pigmentasyonundaki farklılıklar, güneş kremi kullanımı, yaş ve diğer faktörler güneş ışığına maruz kalmayı ve ciltteki D vitamini sentezini etkileyebilir (Kazemian *et al.* 2019, Ong *et al.* 2020). Bağırsak, D vitaminini beslenme yoluyla emebilir. Doğal D vitamini kaynakları aşağıdaki ürünleri içermekte olup, bunlar süt ürünleri, peynir, güçlendirilmiş süt, güçlendirilmiş tahıllar, balık (somon, uskumru, sardalya, ton balığı), mantar, yumurta sarısı, tereyağı, krema, uskumru, ringa balığı, morina karaciğeri yağı gibi yağlar, yumurta sarısı, istiridye, güçlendirilmiş tahıl margarini ve güçlendirilmiş meyve suları (Abid and Amina, 2022). Bazı araştırmacılar, kolekalsiferol (D3 vitamini) veya ergokalsiferol (D2 vitamini) içeren D vitamini takviyelerinin yemeklerle birlikte alınmasını önermektedir. Bunun nedeni, yağlı veya yağlı yiyeceklerin mideye safra salgılamasına neden olarak vitaminin emilimini en üst düzeye çıkaracak olmasıdır. Bazı çalışmalar kolekalsiferolün daha verimli çalışabileceğini ve ergokalsiferolden daha üstün olabileceğini göstermektedir (Ahmed *et al.* 2021).

2.12.3 D vitaminin metabolizması

- Beslenme yoluyla alınan D vitamininin emilimi

İnce bağırsak, uzun zincirli trigliseritlerle birlikte lipitte çözünen D vitaminini beslenme yoluyla alır. Enterositler, alınan D vitaminini şilomikronlara dahil eder ve daha sonra lenf yoluyla sistemik dolaşıma salgılar (Abid and Amina 2022).

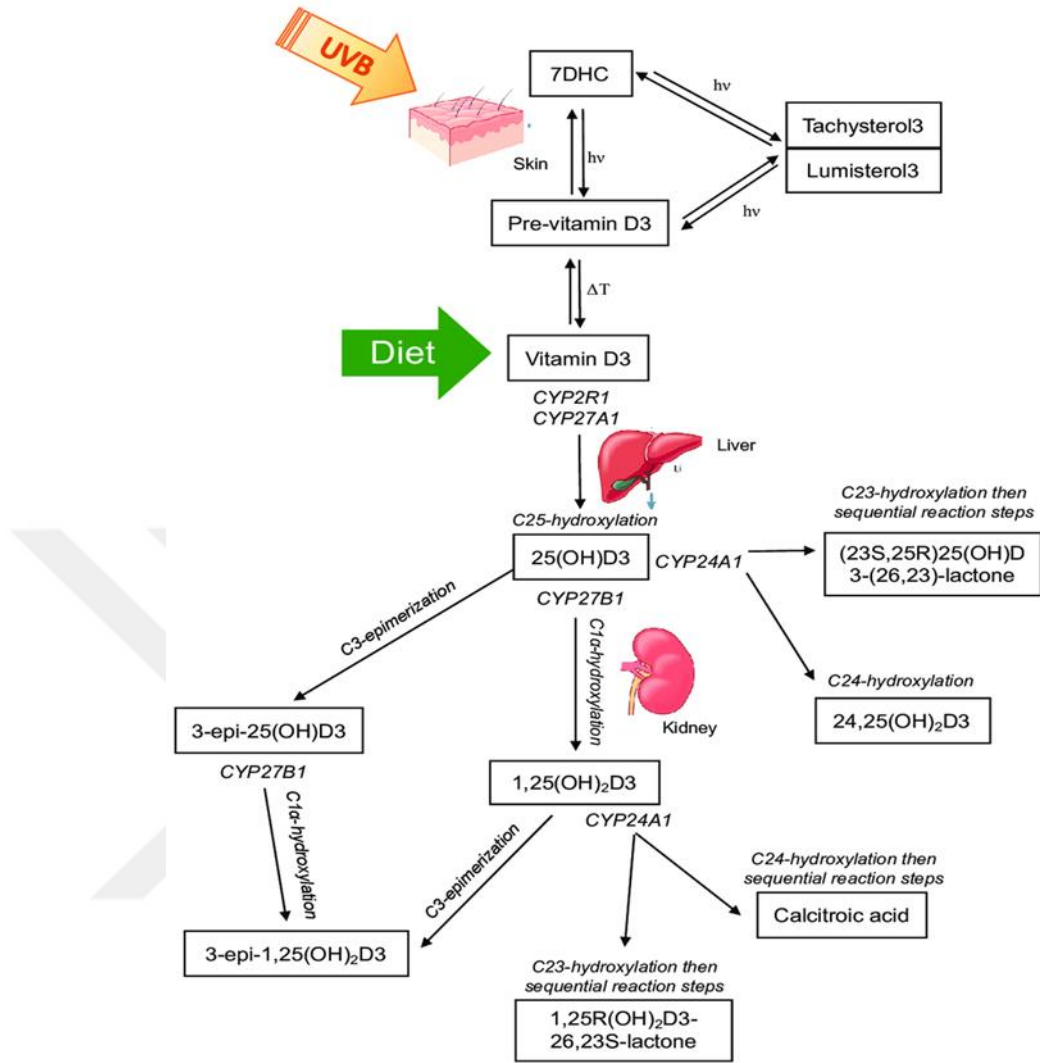
- D vitamininin aktivasyonu

Cilt, UVB ışığına maruz kaldıktan sonra D3 Vitaminini üretir. UVB radyasyonu, ön D3 vitamini yapmak için kolesterol bazlı bir öncü bileşik olan 7-DHC'yi aktive etmelidir (Abid and Amina 2022).

D vitamininin biyolojik olarak aktif formu, 1,25-dihidroksivitamin D₃'ten (1,25-(OH)₂D₃) oluşan kalsitrioldür. Şekil 1-7, D vitamininin 1,25-(OH)₂D₃'e dönüşmesi için gereken iki adımı göstermektedir. İlk adım, D vitamini bağlayıcı proteinin D vitaminine bağlandığı ve D₃ vitamininin dolaşımdaki ana metaboliti olan 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] metabolize edilmesi için karaciğere taşındığı dolaşımda gerçekleşir (Mei *et al.* 2022). Böbrek ve diğer dokular ikinci hidroksilasyon adımından geçerek 25-(OH)D'yi 1,25-(OH)₂D₃'e dönüştürür. Aktif formun (1,25-(OH)₂VD) yarı ömrü kısadır (birkaç saat), ancak 25 (OH)D'nin ömrü uzundur (15-65 gün) (Al-Hazmi 2019, Astari *et al.* 2020). Bununla birlikte, [25(OH)D] biyolojik olarak inaktiftir ve öncelikle böbreklerde aktif formu olan 1,25-hidroksivitamin D'ye [1,25(OH)D] dönüştürülmesi gerekir. 25-hidroksivitamin D-1-hidroksilaz (CYP27B1) enzimi, renal enzim CYP27B1'i aktif 1,25(OH)D üretiminde temel belirleyici ve hız sınırlayıcı enzim olarak kabul eder (Alathari *et al.* 2020). Plazma paratiroid hormonu (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri 1,25(OH)₂D'nin renal üretimini düzenler. Kemik, 1,25-dihidroksivitamin D sentezini baskılayan fibroblast büyüme faktörü 23'ü salgılar (Ahmed ve ark., 2021). Paratiroid hormonu (PTH) CYP27B1 aktivitesini uyarırken, fibroblast büyüme faktörü 23 (FDG-23) bunu inhibe eder (Raushanara *et al.* 2022).

Böbreklerin yanı sıra bağışıklık sistemindeki monosit makrofajlar da kalsitriol sentezler. Monosit-makrofajlar kalsitriolü bir sitokin olarak lokal olarak sentezler ve doğuştan gelen bağışıklık sistemini uyarak vücudu mikrobik istilacılara karşı savunur (El-Maksoud *et al.* 2022). CYP2R1 olarak bilinen bir sitokrom P450 (CYP) enzimi, karaciğerde D vitamininin 25(OH)D'ye hidroksilasyonuna aracılık eder (Ahmed *et al.* 2021).

Kan dolaşımı aktif form olan 1,25(OH)₂VD'yi salgılar ve taşır. Dolaşımda, bağlayıcı protein D vitamininin aktif formuna bağlanır. 1,25(OH)₂VD'nin biyolojik aktivitesi, D vitamini reseptörüne (VDR) bağlandığında değişir. Bu, D vitamini elementlerine bağlanan transkripsiyonel kompleks oluşumunu daha güçlü hale getirir (Saheb *et al.* 2020). Bu bağlanma, yaklaşık 500 genin ifadesini düzenler ve bu da çeşitli fiziksel işlevleri düzenler (Dorrington and Fraser 2019, Kiani *et al.* 2019).

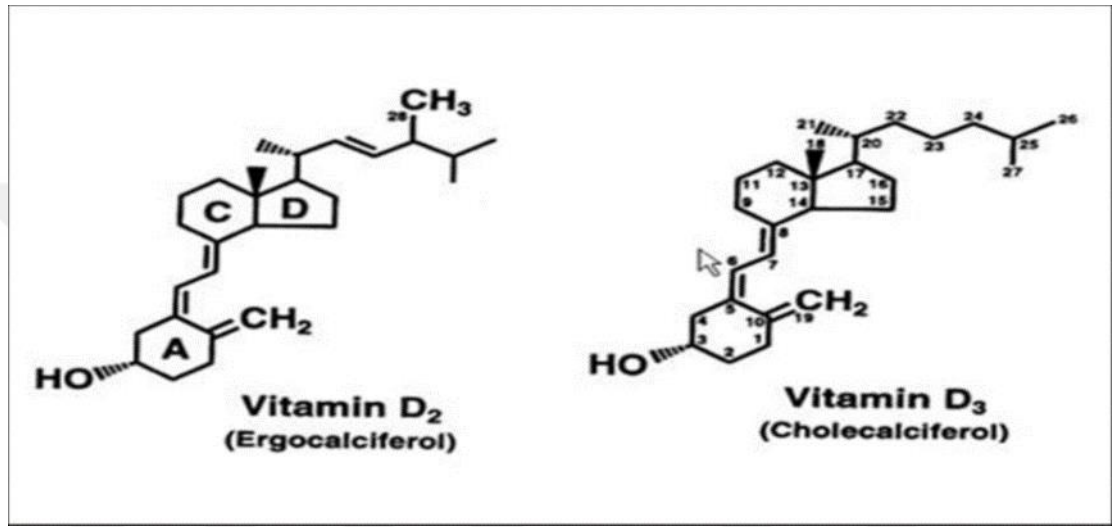


Şekil 2.2 D Vitamini metabolizması (Hurst *et al.* 2020)

2.12.4 D vitamininin yapısı

D2 ve D3 vitaminlerinin moleküler yapısı çok benzerdir. Ergokalsiferol, Şekil 1-8'de gösterildiği gibi 22 ve 23 numaralı karbonlar arasında bir çift bağa ve 24 numaralı karbon üzerinde bir metil grubuna sahip olmasıyla kolekalsiferolden farklıdır. Fotoliz her iki vitamini de sentezler: ergosterol (D2 vitamini) ve 7-DHC (D3 vitamini). İnsanlar her iki vitamini de tüketir ve bunlar daha sonra karaciğerde aynı metabolizasyon yolundan geçerek 25-hidroksivitamin D'ye dönüşür. Epiderminin derin katmanları, hücre zarının çift lipit tabakasında öncü 7-DHC'yi depolayarak endojen D vitamini

sentezini başlatır. UVB radyasyonu 7-DHC fotolizini uyarak ikinci bir steroid molekülünün oluşmasına neden olur: previtamin D3 (Akter *et al.* 2022). D2 ve D3 vitaminleri sitokrom P450 tarafından hidroksilasyona uğratarak 25-hidroksivitamin D oluşturulur. 25-hidroksivitamin D'nin yaklaşık %85 ila 90'ı D vitamini bağlayıcı proteine (VDBP), %10 ila 15'i albümine bağlıdır ve %1'den azı dolaşımda serbesttir (Ruiz-Ballesteros *et al.* 2020).



Şekil 2.3 D2 ve D3 vitamininin kimyasal yapısı

2.12.5 D vitamini eksikliğinin etiolojisi

D vitamini eksikliği, eğer kişi.

- Yeterli D vitamini tüketmiyorsa
- D vitaminini ememiyor veya metabolize edemiyorsa
- Ultraviyole B (UVB) güneş ışığında yeterince zaman geçirmiyorsa ortaya çıkar (Juan-Salvadores *et al.* 2022).

Ayrıca, çeşitli faktörler eksiklik olasılığını artırabilir. Bunlar,

Beslenme: Güçlendirilmiş süt ürünleri ve tahıllar da dahil olmak üzere D vitamini açısından zengin gıdaları yeterince tüketmeyen kişilerde D vitamini düzeyleri düşük olabilir (Shahmoradi *et al.* 2021).

Yaşam tarzı faktörleri: Bazı bireyler iş, sağlık sorunları, mahallelerinde açık alan olmaması veya diğer faktörler nedeniyle dışarıda sınırlı zaman geçirmektedir. Bu kişiler ciltlerini güneş ışığına maruz bırakmak için daha az fırsata sahiptir. Güneşten korunmak için ya da kültürel veya dini nedenlerle tüm vücutlarını örten kıyafetler giyen kişilerde de eksiklik riski daha yüksek olabilir. Diyet Takviyeleri Ofisi (ODS), çok fazla güneş kremi kullanan veya vücudu örten kıyafetler giyen kişilerin diyetlerine D vitamini kaynaklarını dahil etmeleri gerektiğini önermektedir (Divanoglou *et al.* 2021).

Emilim sorunları: Crohn hastalığı, çölyak hastalığı ve diğer durumlar, bağırsakların vitaminler de dahil olmak üzere besinleri nasıl emdiğini etkileyebilir (Abid and Amina 2022).

İlaçlar: Steroidler ve bazı kolesterol düşürücü ilaçlar gibi bazı ilaçlar, vücudun vitaminleri emmesini veya sentezlemesini engelleyebilir (Muhammed *et al.* 2022).

Sigara içmek: Uzmanlar, sigara kullanımının vücutta D-3 vitamini üretimini aktive eden geni etkileyebileceğini ve sigara içenler arasında daha yüksek eksiklik düzeylerine yol açabileceğini öne sürmektedir (Mei *et al.* 2022).

Obezite: Araştırmalar, obezite veya vücut kitle indeksi (VKİ) 30 veya daha fazla olan kişilerde daha düşük D vitamini düzeyleri bulmuştur. Bu bağlantı, vücut yağının D vitamini emilimini etkileme şeklinden kaynaklanıyor olabilir. Obezite sorunu olan bazı kişiler, hareketlilik sorunları nedeniyle dışarıda daha az zaman geçirebilir. Bariatrik cerrahi geçirenlerde de emilim sorunları olabilir. Buna karşılık, VKİ'si 25-29,9 olan ve aşırı kilolu olarak sınıflandırılan kişilerde, kalın olmayanlara göre eksiklik riskinin daha düşük olduğu görülmüştür (Rohit *et al.* 2022).

Cilt tipi: Daha koyu tenli kişilerin D vitamini üretmek için daha açık tenli kişilere göre daha fazla güneş ışığına maruz kalmaları gerekir. Soluk tenli veya cilt kanseri öyküsü olan kişiler, ciltlerini Damag'dan korumak için güneşe maruz kalmaktan kaçınabilirler (Divanoglou *et al.* 2021).

Yaş: Böbrek fonksiyonlarının azalması nedeniyle, D vitaminini kalsitriole dönüştürme yeteneği yaşla birlikte azalabilir ve bu da kalsiyum emiliminde azalmaya neden olabilir.

Böbrek ve karaciğer sağlığı: Karaciğer ve böbrek hastalıklarından muzdarip bireyler tipik olarak düşük D vitamini düzeyleri sergiler. Bu hastalıklar vücudun D vitamini sentezleme veya aktif formuna dönüştürme yeteneğini etkileyebilir (Imani *et al.* 2019).

2.13 Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta D Vitamininin Rolü

Muhammad ve ark. 2022'ye göre, D vitamini beta hücre fonksiyonunu, insülin duyarlılığını ve sistemik enflamasyonu etkileyerek T2DM riskini muhtemelen değiştirmektedir. Gelişiminde genetik, yaşam tarzı, çevresel ve beslenme koşulları dahil olmak üzere çeşitli faktörler rol oynuyor gibi görünmektedir. Beslenme faktörleri arasında, D vitamininin, glisemik kontrolde veya diyabetik komplikasyonların azaltılmasında önemli bir rolü olması muhtemeldir (Liu *et al.* 2021). D vitamini, işlevini T2DM için aday bir gen olan D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla gerçekleştirir (Ma *et al.* 2019, Maulood 2021). D vitamini insülin sentezini modüle eder ve pankreatik β -hücrelerinde apoptozu azaltır. D vitamini, β -hücrelerinin işlevini çeşitli şekillerde etkiler. D vitamini, periferik insülin hedef hücrelerinde insülin reseptörlerinin ekspresyonunu teşvik ederek insülin duyarlılığını doğrudan etkileyebilir (Aravindhan *et al.* 2021). Buna ek olarak, D vitamini yetersizliği, vücut kütesinden bağımsız olarak iskelet kasında artan yağ infiltrasyonu ile ilişkilidir ve D vitamininin T2DM patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bilinen sistemik inflamasyonun etkilerini de azaltılabileceği düşünülmektedir (El Gendya *et al.* 2019). Son olarak, insülin salgılanması ve insülin duyarlılığının her ikisi de kalsiyuma bağlı süreçlerdir (Ahmed *et al.* 2021). Dolayısıyla D vitamini, hücrelerdeki kalsiyum miktarını ve bunun pankreas ve insüline duyarlı dokularda nasıl hareket ettiğini değiştirerek her iki yol üzerinde de dolaylı bir

etkiye sahip olabilir (Butler *et al.* 2020). Ayrıca, araştırmacılar D vitamini eksikliğinin yüksek glisemi düzeylerine ve tip 2 diyabet riskinde artışa yol açabileceğini bulmuşlardır. Bu nedenle, 25(OH)D düzeyleri ile dokulardaki insülin duyarlılığı arasında ve ayrıca tip 2 diyabeti olmayan kişilerde glikoz düzeyleri ve HbA1c arasında bir bağlantı vardır (Dakroury *et al.* 2020).

Araştırmacılar, T2DM gelişimini en çok etkileyen VDR gen polimorfizmlerini incelemişlerdir (Ahmed *et al.* 2021, Shafie *et al.* 2022, Zaki 2023). Bunlar arasında FokI, BsmI, TaqI ve ApaI bulunmaktadır. Bununla birlikte, T2DM ile ilişkili olan genotiplerin çoğu, farklı alanlarda ve popülasyonlarda farklı çalışmalarla ele alınan ApaI ve BsmI 'yi içerir (Maulood 2021).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu araştırmada kullanılan araç gereçler Çizelge 3.1'de listelenmiştir.

Çizelge 3.1 Bu çalışmada kullanılan araç gereçlerin listesi

Araç gereçler	Üretici firma	Menşei Ülke
ELISA	Labon	Çin
Spektrofotometre	Biobase	Hindistan
Santrifüj	Memmert	Almanya
Işık mikroskobu	Olympus	Japonya
Fırın	Memmert	Almanya
Benmari	Memmert	Almanya
Çalkalamalı benmari	Memmert	Almanya
Sysmex cihazı	Sysmax	Japonya
Pipet	BioSan	Almanya
Farklı camlar	-----	Çin
Buzdolabı	BEKO	Türkiye

3.1 Hastalar

Endokrinoloji ve diyabet ihtisas merkezi Mart 2024'ten Mayıs 2024'e kadar 100 diyabet vakası bildirmiştir. Deneysel çalışma Irak'ın başkenti Bağdat'taki üniversitenin kendi laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Mevcut çalışmadaki gönüllüleri aşağıdaki gibi gruplara ayırmıştır:

- 50 tip I diyabetli (25 obezite ve 25 normal kilolu).
- 50 sağlıklı çocuk.

3.2 Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi

Her hastadan kan örnekleri iyi eğitilmiş hemşireler tarafından toplanmıştır. Çeşitli bilim insanları taze kan örneklerinin gerekliliği konusunda farklı görüşlere sahiptir. Bu nedenle, kanın taze alınmış olması çok önemli değildir. Her denekten beş ml venöz kan

örneği alınmış ve bir EDTA tüpüne (1,0 ml) ve bir vacutainer düz tüpe (4,0 ml) bölünmüştür.

Vacutainer düz tüpleri kanın pıhtılaşması için kısa bir süre beklettikten sonra berrak serum örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum beş düz tüpe konularak kapatılmış ve analiz zamanına kadar -20 °C'de saklanmıştır. Kullanmadan önce donmuş serum örnekleri 4-8 °C'de çözündürülmüş ve oda sıcaklığında hafifçe çalkalanmıştır.

3.2.1 Glikoz

Glikoz, GOD tarafından glukonik asit ve hidrojen perokside oksitlenir ve bunlar POD ile birlikte kloro-4-fenol ve PAP ile reaksiyona girerek kırmızı bir kinonimin oluşturur.

Prosedür

İnsan serumu veya plazmasındaki kan şekeri konsantrasyonunun belirlenmesine yönelik üretim aşamaları Çizelge 3.2'de açıklanmıştır.

Çizelge 3.2 Glikoz üretim aşamaları

Reaktif	1000 µl
Kalibratör, kontrol ya da numune	10 µl
Karıştırın, 37 °C'de 10 dakika bekletin ve sonra 500 nm'de absorbansı ölçün.	

Hesaplama: Denklem (3.1).

$$\text{kan şekers} (mg/dl) = \text{Abs (örnek)} / \text{Abs (kalibratör)} * \text{Kalibrasyon konsantrasyonu} \quad (3.1)$$

3.2.2 İnsülin

İnsülin ELISA Kitinin amacı, insan serumu veya plazmasındaki insülini kantitatif olarak ölçmektir. Katı fazlı iki bölgeli bir enzim immunoassaydir. Doğrudan sandviç tekniği, insülin molekülü üzerindeki farklı antijenik belirleyicilere karşı iki monoklonal antikoru yönlendirerek temelini oluşturur.

Prosedür

- Uygun kuyucuklara 25 mL insülin standartları, kontrol ve serum pipetleyin.
- Tüm kuyucuklara 100 mL çalışan insülin enzim konjugatı ekleyin.
- Bu adımda tam karışmayı sağlamak için 10 saniye boyunca iyice karıştırın.
- Oda sıcaklığında (18-26 °C) 60 dakika inkübe edin.
- Tüm kuyucuklardan sıvıyı çıkarın. Kuyucukları 300 mL 1x yıkama tamponu ile üç kez yıkayın. Emici kağıt havlular üzerinde kurutun.
- Tüm kuyucuklara 100 mL TMB substratı ekleyin.
- Oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edin.
- Tüm kuyucuklara 50 mL durdurma çözeltisi ekleyin. Çözeltiyi karıştırmak için plakayı hafifçe sallayın.
- Durdurma çözeltisini ekledikten sonra 15 dakika içinde ELISA okuyucuda 450 nm'de absorbansı okuyun.

3.2.3 İnsülin direncinin tahmini (IR)

İnsülin direnci IR için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR), Denklem (3.2) kullanarak hesaplanmıştır (Matthews *et al.* 1985).

$$(HOMA - IR) = \{[açlık\ insülini\ (\mu U/ml)] \times [açlık\ glikozu\ (mg/dl)]\} / 405 \quad (3.2)$$

Glikoz S.I. birimlerle ifade ediliyorsa 405 sabiti 22,5 ile değiştirilmelidir.

3.2.4 Glikozile hemoglobin (HbA1c)

A1c fraksiyonu ve toplam hemoglobin fraksiyonu için 415 nm'de absorbansı ölçerek glikohemoglobin yüzdesi belirlenir. İki absorbansın oranı HbA1c yüzdesini verir.

Prosedür

- Reaktifleri kullanmadan önce çalışma sıcaklığına ulaşmalarını bekleyin.
- Hemolizat Hazırlama
- 500 µL Lysing Reaktifi (Reaktif 2) etiketli tüplere dağıtın: Standart, Kontrol, Örnek 1, vb.
- İyi karıştırılmış kan numunesi, standart veya kontrolden 100 µL'yi uygun şekilde etiketlenmiş tüpe koyun. İyice karıştırın.
- 5 dakika bekleme bırakın.

Glikohemoglobin hazırlama

- Reçine tüpüne (reaktif 1) 70 µL hemolizat ekleyin.
- Filtre ayırıcıları tüplere, kauçuk kılıf sıvı düzeyinin yaklaşık 1 cm üzerinde olacak şekilde yerleştirin.
- Tüpleri çalkalayıcı veya döndürücü üzerine yerleştirin ve 5 dakika boyunca sürekli karıştırın.
- Tüpleri çalkalayıcıdan veya döndürücüden çıkarın.
- Reçine katılaşana kadar filtre ayırıcıyı tüplere ekleyin.
- Süpernatantı başka bir tüpe veya absorbans ölçümü için doğrudan bir küvete boşaltın.
- Cihazı 415 nm'de absorbansı sıfırlayacak şekilde ayarlayın ve boş olarak deiyonize su kullanın. (Dalga boyu aralığı: 390-420).
- Standart, Kontrol, Örnek 1 vb. için absorbans değerlerini okuyun ve kaydedin. Bu okumalar glikohemoglobin içindir.

3.2.5 İnsan C-peptidi

Prensip

Kantitatif sandviç enzime bağlı immünosorbent deneyi, ELISA Kiti tarafından örneklerde ne kadar insan C-peptidi olduğunu bulmak için kullanılır. İnsan C-peptidine özgü bir antikor bir mikrolaka üzerine önceden kaplanır. Standart, örnekler ve C-peptid için spesifik HRP-bağlı tespit antikorunu kuyucuklara pipetlenir. İnkübasyonun ardından, immobilize antikor ve tespit antikoru mevcut C-peptidi bağlar. Yıkamadan sonra, kuyucuklara substrat çözeltisi eklenerek rengin ilk adımda bağlanan C-peptid miktarıyla orantılı olarak gelişmesi sağlanır. Renk gelişimi durdurulur ve renk yoğunluğu artar.

Analiz Prosedürü

- Kullanmadan önce tüm reaktifleri ve örnekleri oda sıcaklığına getirin. Mikrolakalar, örnekler, standartlar ve çalışma çözeltisi dahil olmak üzere tüm reaktifleri önceki bölümlerde açıklandığı gibi hazırlayın.
- Fazla mikrolaka şeritlerini çıkarın, kurutucu paketi içeren folyo poşete geri koyun ve daha sonra kullanmak üzere tekrar kapatın.
- Kuyucuk başına 300 µl yıkama tamponu (1 ×) ekleyin ve aspirasyondan önce yaklaşık 30 saniye bekletin.
- Optimum test performansı sağlamak için ıslatma şiddetle tavsiye edilmektedir. Kuyucukları boşaltın ve fazla yıkama tamponunu ortadan kaldırmak için mikrokuyucuk şeritlerini emici bir ped veya kağıt havlu üzerine hafifçe vurun. Mikrokuyucuk şeritlerini yıkadıktan hemen sonra kullanın. Kuyucukların kurummasına izin vermeyin.
- Standart kuyucuğuna 100 µl 2 kat seyreltilmiş Standart ekleyin. Boş kuyucuğa 100 µl standart seyreltici veya kültür besiyeri iki kopya halinde ekleyin.

- Serum/Plazma: Örnek kuyucuğuna 90 µl Test Tamponu (1 ×) ve 10 µl örnek ekleyin. Hücre kültürü süpernatları: Örnek kuyucuğuna 100 µl hücre kültürü süpernatları ekleyin.
- Her bir kuyucuğa 50 µl 1:100 seyreltilmiş Tespit Antikoru ekleyin. Adım 4, 5 ve 6'daki reaktif ilavesinin kesintisiz olduğundan ve 15 dakika içinde tamamlandığından emin olun.
- Plakayı yapışkan bir filmle kapatın. Oda sıcaklığında (18 ila 25 °C) 300 rpm'ye ayarlanmış bir mikrolaka çalkalayıcıda 2 saat inkübe edin.
- Her bir kuyucuğu aspire edin ve yıkayın, işlemi toplam altı yıkama için beş kez tekrarlayın. Her bir kuyucuğu 300 µl yıkama tamponu (1) ile doldurun. Her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılması mükemmel performans için gereklidir. Son yıkamadan sonra, kalan yıkama tamponunu aspire ederek veya boşaltarak çıkarın.
- Her bir kuyucuğa 100 µl seyreltilmiş Streptavidin-HRP ekleyin.
- Plakayı yeni bir yapışkan film ile kapatın. Oda sıcaklığında (18 ila 25 °C) 300 rpm'ye ayarlanmış bir mikrolaka çalkalayıcıda 45 dakika inkübe edin.
- Aspirasyon/yıkama işlemini adım 8'deki gibi tekrarlayın.
- Her bir kuyucuğa 100 µl substrat çözeltisi ekleyin. Oda sıcaklığında 5-30 dakika inkübe edin. Işıktan koruyun.
- Her bir kuyucuğa 100 µl Durdurma Çözeltisi ekleyin. Renk sarıya dönecektir. Kuyucuktaki renk yeşilse veya renk değişimi düzgün görünmüyorsa, iyice karışmasını sağlamak için plakaya hafifçe vurun.
- Optik yoğunluk değerini 30 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikrolaka okuyucu kullanarak ölçün. Dalga boyu düzeltilmesi mevcutsa 570 nm veya 630 nm'ye ayarlayın. Dalga boyu düzeltilmesi mevcut değilse 570 nm veya 630 nm'deki okumaları 450 nm'deki okumalardan çıkarın.

Sonuçların hesaplanması

Her bir standart ve örnek için çift optik yoğunluk okumalarının ortalamasını alın, ardından sıfır standardın ortalama optik yoğunluk değerini çıkarın. Yatay eksen olarak standart konsantrasyon, dikey eksen olarak optik yoğunluk (OD) değeri, verilerin regresyonu ve bilgisayar yazılımı kullanılarak standart bir eğri oluşturulması. Veriler,

C-peptid konsantrasyonlarının log değeri ile OD değerinin log değeri grafiğe geçirilerek doğrusallaştırılabilir ve en uygun çizgi regresyon analizi ile belirlenebilir. Bu prosedür verilerin yeterli ancak daha az kesin bir uyumunu sağlayacaktır.

3.2.6 Tam kan sayımı (CBC)

Tam kan sayımı (CBC), kanda dolaşan hücreleri değerlendiren bir grup testtir. CBC genel sağlığınıza değerlendirebilir ve enfeksiyonlar, anemi ve lösemi gibi çeşitli hastalık ve durumları tespit edebilir. Sysmax cihazı hematolojik testler (RBC, HB, HCT ve MCV) için bir EDTA test tüpünde 1 ml kan kullanmıştır.

3.2.7 Ferritin

Serum ferritin konsantrasyonu, insan vücudunda depolanan demir miktarı ile orantılıdır. Serum ferritin ölçümü, demir eksikliğine bağlı aneminin diğer anemi türlerinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Çalışmalar, serum ferritin konsantrasyonunun ölçülmesinin aşırı demir yükünü kontrol etmek için iyi ve ağrısız bir yol olduğunu göstermiştir. Bu test, idiyopatik hemokromatozisin siroza dönüşmeden önce erken aşamalarında bulunmasına yardımcı olabilir (Addison *et al.* 1972, Halliday *et al.* 1977).

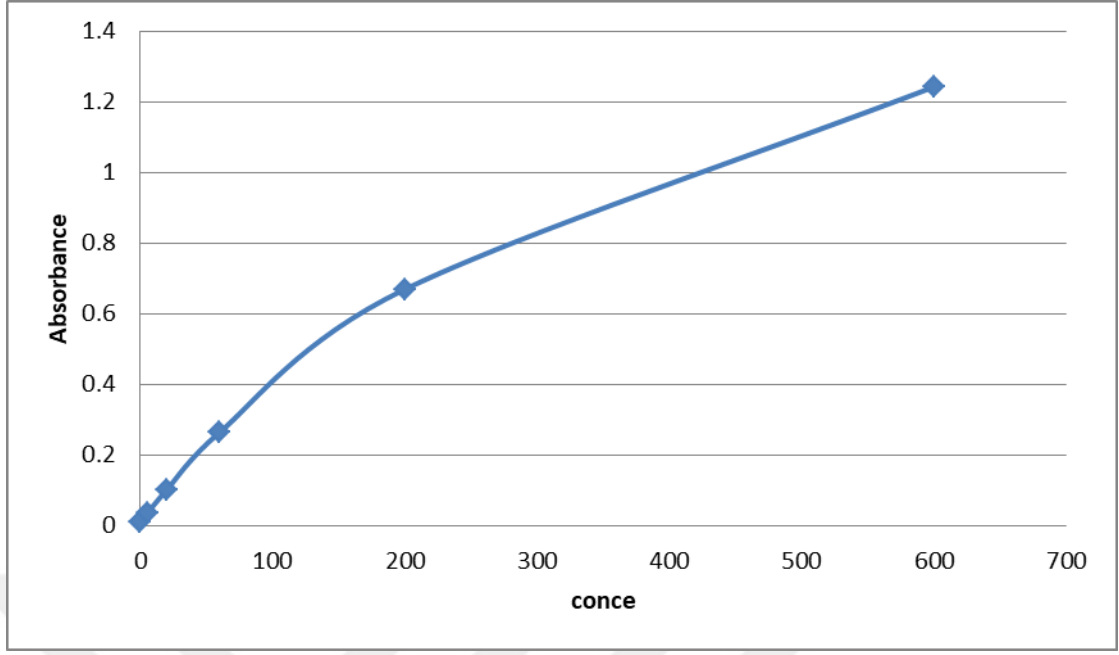
Analiz Prosedürü

- Katı Faz İnsan Ferritini şişesinden uygun sayıda mikro kuyucuk çıkarın, Kuyu Tutucuya yerleştirin ve çalkalayarak kurulaşın.
- C1 mikro kuyucuğuna geçin (A1 ve B1 kuyucuklarını atlayın) ve her bir numuneden 10 ul ve önceden seyreltilmiş ferritin kalibratör çözeltisini ayrı bir kuyucuğa pipetleyin. A1 ve B1 mikro kuyucukları spesifik olmayan bağlanmayı (NSB) ölçer ve sadece konjuge antihuman ferritin içerir.
- Tüm mikro kuyucuklara 200 µl konjuge antihuman ferritin pipetleyin.
- Oda sıcaklığında 2 saat boyunca 180-200 rpm'ye ayarlanmış bir vibratör veya klinik rotatör masası üzerinde inkübe edin.

- Her bir mikro kuyucuğu suyla doldurup çalkalayarak deiyonize suyla yıkayın. Üç kez tekrarlayın. Son yıkamadan sonra, mikrokuyucukların üst kısımlarını yaklaşık 30 saniye boyunca emici malzeme üzerine vurarak boşaltın.
- Her bir kuyucuğa 200 µl substrat çözeltisi pipetleyin.
- Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edin.
- Her bir mikro kuyucuğa 100 µl %0,24 potasyum ferrisiyanür ekleyip iyice karıştırarak rengi geliştirin (örn. 180-2200 rpm'de 1 dakika).
- Mikropilaka Okuyucuyu 200 µl substrat çözeltisi ve 100 µl potasyum ferrisiyanür ile hazırlanmış bir kör kuyucuk ile sıfırlayın.
- Tüm numunelerin absorbansını 500 ± 10 nm'de okuyun. Mümkünse 600-630 nm'lik bir düzeltme dalga boyu kullanın ve net değerleri kaydedin. Okumaları tahlil tamamlandıktan sonraki bir saat içinde yapın.
- Otomatik arka plan çıkarma mevcut değilse, plakanın 600-630 nm'de tekrar okunması ve bu değerlerin ilk 500 nm okumalarından manuel olarak çıkarılması önerilir.
- Arka plan absorbansının telafi edilmemesi tahlilin değişkenliğini artırabilir ve potansiyel olarak hatalı değerlerle sonuçlanabilir.
- Sonuçları hesaplayın.

Hesplamalar

Bir logit log veri azaltma programı ile serum ferritin konsantrasyonu hesaplanabilir. Bir kalibrasyon eğrisi çizmek, önceden seyreltilmiş her ferritin kalibratör çözeltisi için net absorbans değerlerini (kalibratörün ortalama OD eksi NSB) y eksenine ve ng/ml cinsinden ferritin konsantrasyonunu x eksenine koymayı içermektedir. Her kontrol ve örnek için ortalama absorbans değerini hesaplayın.



Şekil 3.1 Ferritin standart eğrisi

3.2.8 D Vitamini

ELISA kiti, hastaların ve sağlıklı bireylerin serumundaki D vitamini konsantrasyonunu tahmin etmek için katı faz sandviç ELISA yöntemini kullanmaktadır..

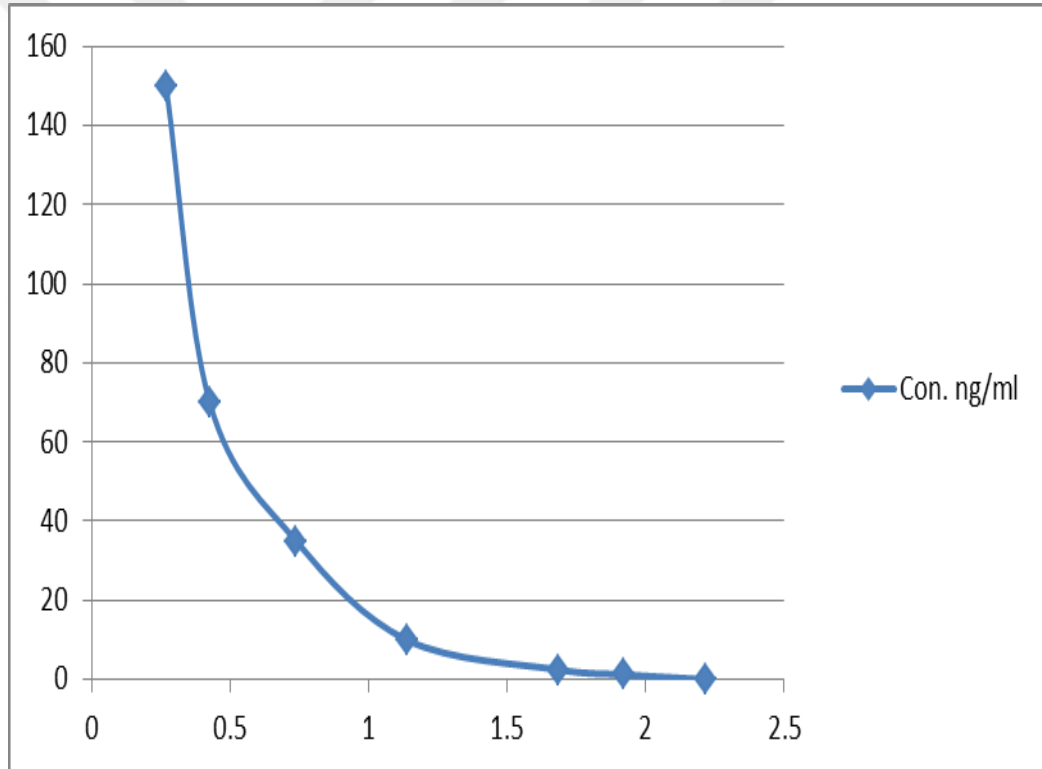
Prosedür

- Her kuyucuğa 10 mikrolitre 25(OH)D standardı, kontrol ve numuneler konulmuştur.
- Her kuyucuğa 25(OH)D biyotinil reaktifinin 1x çalışma solüsyonundan 200 ml konmuştur.
- Kuyucuktaki içeriği 200-400 rpm (veya eşdeğer bir hareket) hızında bir plaka çalkalayıcı kullanarak 20 saniye boyunca dikkatlice karıştırılmıştır.
- Mühürlü tüpleri 90 dakika boyunca oda sıcaklığında (18-26 °C) inkübe edilmiştir.
- Her kuyucuğa 300 ml yıkama solüsyonu ekledikten sonra içindekiler atılmıştır.
- Daha sonra yıkama işlemi toplam 3 yıkama için tekrarlanmıştır.
- Daha sonra, yıkama işlemi iki kez tekrarlanarak toplam üç yıkama gerçekleştirilmiştir.

- Bir pipet kullanarak her bir kuyucuğa 200 ml TMB substratı eklenmiştir.
- Örnek 30 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiştir.
- Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 12-50 ml durdurma çözeltisi eklenmiştir.
- ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbansı okunmuştur.

Sonuçların hesaplanması

Her bir örnek için dolaşımdaki insan D vitamini konsantrasyonu Şekil 3.2'deki standart eğriden belirlenmiştir.



Şekil 3.2 D vitamini için standart eğri

3.3 İstatistiksel Analiz

Verileri istatistiksel analiz için bir araç olan Minitab ve bir elektronik tablo programı olan Excel kullanarak istatistiksel olarak incelenmiştir. Veriler ortalama ve standart

sapma olarak sunulmuştur. Deney gruplarının aritmetik ortalamalarını karşılaştırmak ve anlamlı farklılıklar aramak için Dunkin çoklu testi ve ANOVA testi kullanılarak mevcut çalışmanın sonuçları istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Sonuçlar, olasılık düzeyi 0,5'ten küçükse anlamlı farklılıkların kanıtı olarak, 0,5'ten büyükse anlamlı farklılıkların olmadığına kanıtı olarak sunulmuştur. İki şeyin önemli ölçüde farklı mı, benzer mi, yoksa hiçbirini mi olduğunu belirtmek için harfleri kullanılmıştır.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Sosyo-Demografik Özellikler

4.1.1 Örneklem çalışmasının hastalarda cinsiyete göre dağılım sonuçları

Çizelge 4.1'de görüldüğü gibi, hastaların cinsiyet dağılımı erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($P \leq 0.05$). Erkek hastaların oranı %75 iken, kadın hastaların oranı %25'tir.

Çizelge 4.1 Örneklem çalışmasının hastalarda cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	N	Yüzde (%)
Erkek	75	75
Kadın	25	25
Toplam	100	100%
P-değeri	---	0.001 S
S: Anlamlı.		

4.1.2 Örneklem çalışmasının hastalarda yerleşim yerine göre dağılım sonuçları

Çizelge 4.2'de görüldüğü gibi, hastaların yerleşim yeri olan kırsal ve kent arasındaki fark $P \leq 0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kırsal kesimdeki hastaların oranı %43 iken kentteki hastaların oranı %57'dir.

Çizelge 4.2 Örneklem çalışmasının hastaların yerleşim yerlerine göre dağılımı

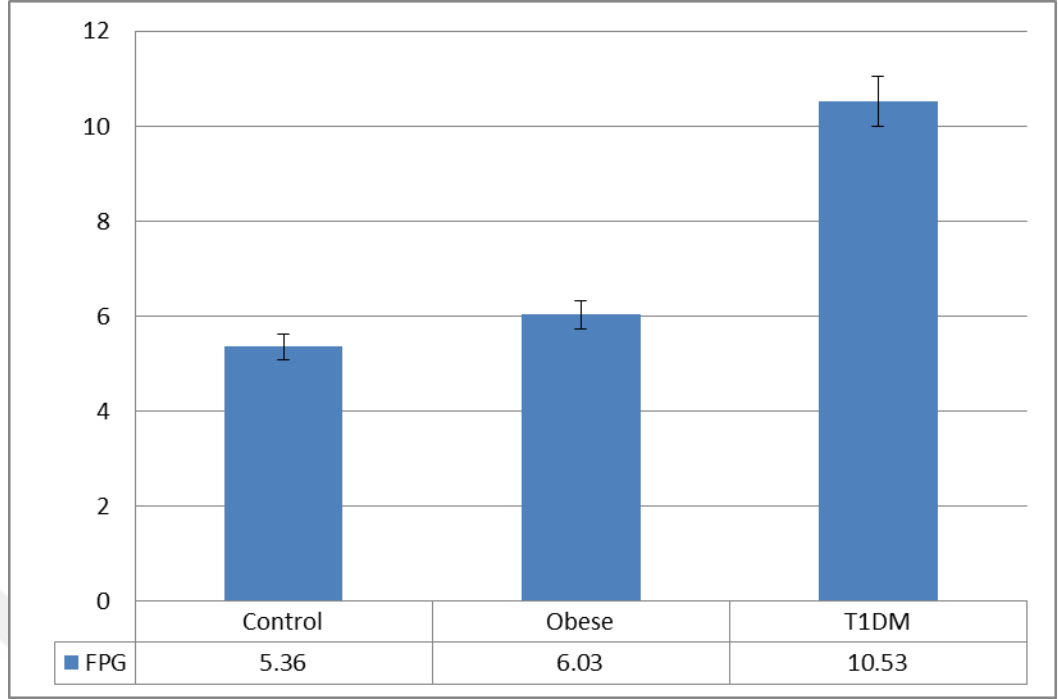
Yerleşim Yeri	N	Yüzde (%)
Kırsal	43	43
Kent	57	57
Toplam	100	100%
P-değeri	---	0.158 NS
NS: Anlamlı değil.		

4.2 Kan Diyabetik Parametreleri

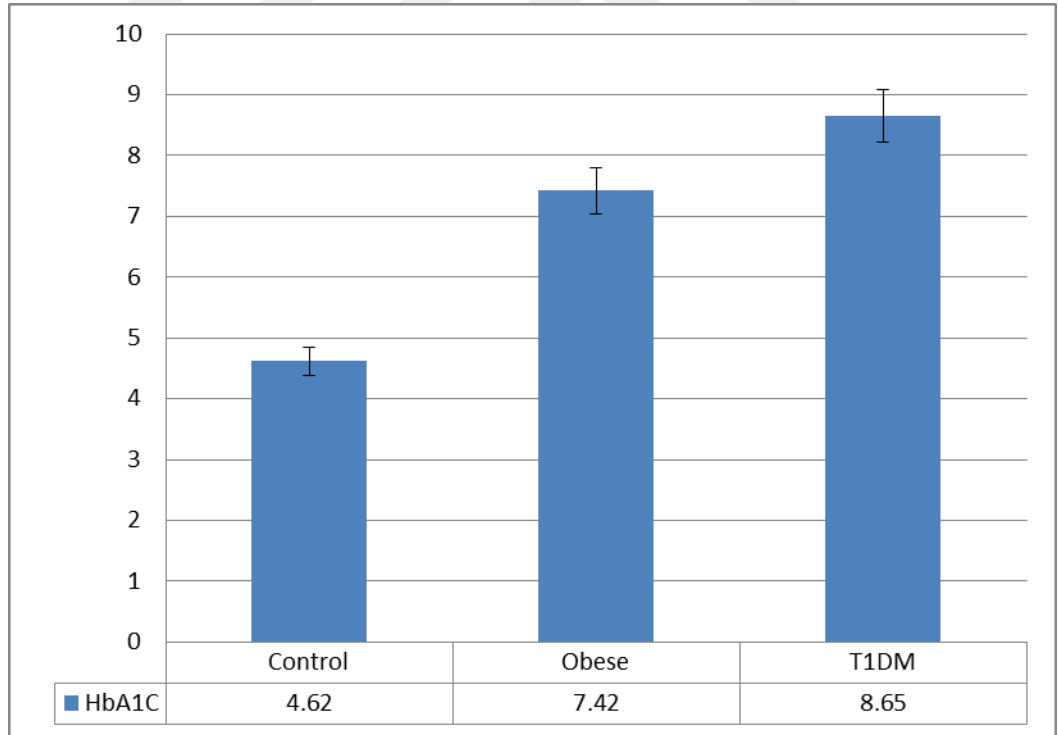
Çizelge 4.3'te diyabetli kişilerin açlık plazma glukoza (AKŞ), açlık C-peptid düzeyi, HbA1c ve serum insülin düzeyleri görünmektedir. Şekil 4.1'de görüldüğü gibi, FPG düzeyleri obez ($6,03 \pm 0,13$) ve T1DM ($10,53 \pm 2,14$) çocuklarda kontrol grubuna ($5,36 \pm 0,15$) kıyasla anlamlı derecede ($P < 0,05$) yüksektir. Obez ($7,42 \pm 0,73$) ve T1DM ($8,65 \pm 1,14$) çocuklarda HbA1C miktarı Şekil 4.2'de gösterildiği gibi kontrol grubuna ($4,62 \pm 0,25$) kıyasla anlamlı derecede yüksektir ($P < 0,05$). Şekil 4.3, C-Peptid düzeylerinin aşırı kilolu ($2,15 \pm 0,13$) veya tip 1 diyabetli ($3,58 \pm 1,11$) çocuklarda kontrol grubuna ($1,75 \pm 0,37$) kıyasla önemli ölçüde ($P < 0,05$) daha yüksek olduğunu göstermektedir. Şekil 4.4, kontrol grubuna ($9,85 \pm 1,26$) kıyasla aşırı kilolu ($12,42 \pm 1,06$) ve T1DM'li ($18,93 \pm 1,27$) çocuklarda insülin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ($P < 0,05$) göstermektedir. Şekil 4.5, HOMA2-IR düzeylerinin aşırı kilolu ($3,51 \pm 1,27$) ve T1DM ($2,03 \pm 0,15$) çocuklarda kontrol grubuna ($1,38 \pm 0,21$) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir ($P < 0,05$).

Çizelge 4.3 Çalışılan gruplarda açlık plazma glukoza (AKŞ), C-Peptid, HbA1c ve insülin düzeyi

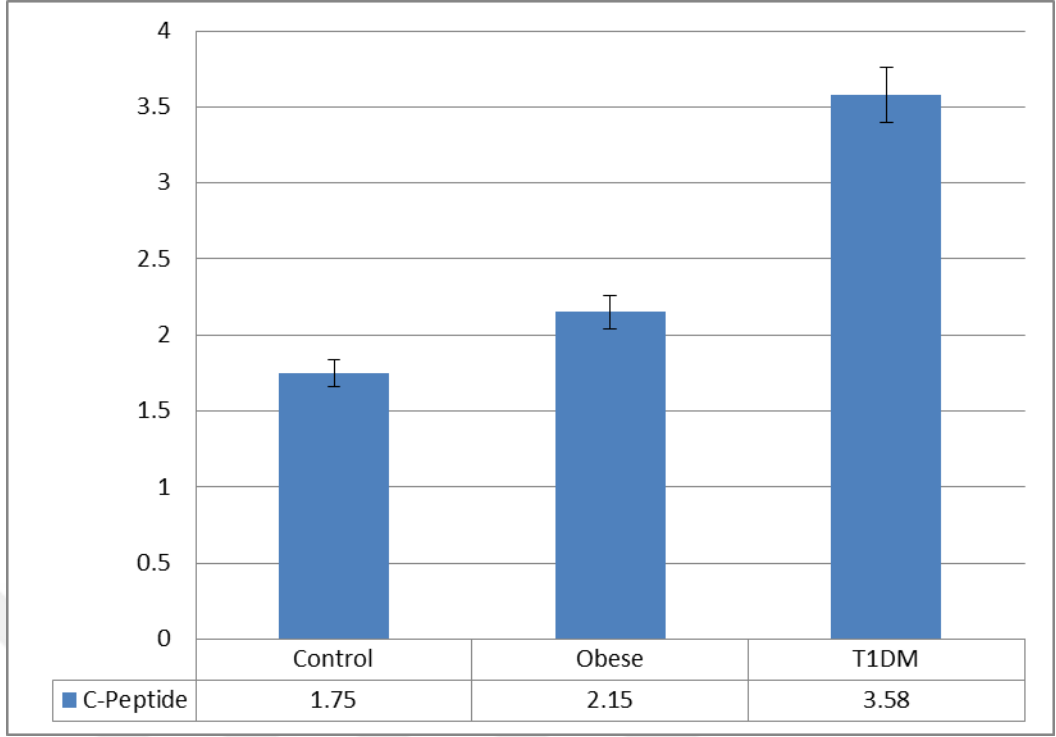
Gruplar Parametre	Kontrol (50)	Hastalar (50)		P-Değeri
		Obez (n=25)	T1DM (n=25)	
FPG	5.36±0.15	6.03 ± 0.13*	10.53±2.14*	0,05
HbA1C	4.62±0.25	7.42 ± 0.73*	8.65±1.14*	0,05
C-Peptit	1.75±0.27	2.15 ± 0.13*	3.58±1.11*	0,05
İnsülin	9.85±1.26	12.42 ± 1.06	18.93±1.27	0,05
HOMA2-IR	1.38±0.21	3.51±1.27	2.03±0.15	0,05



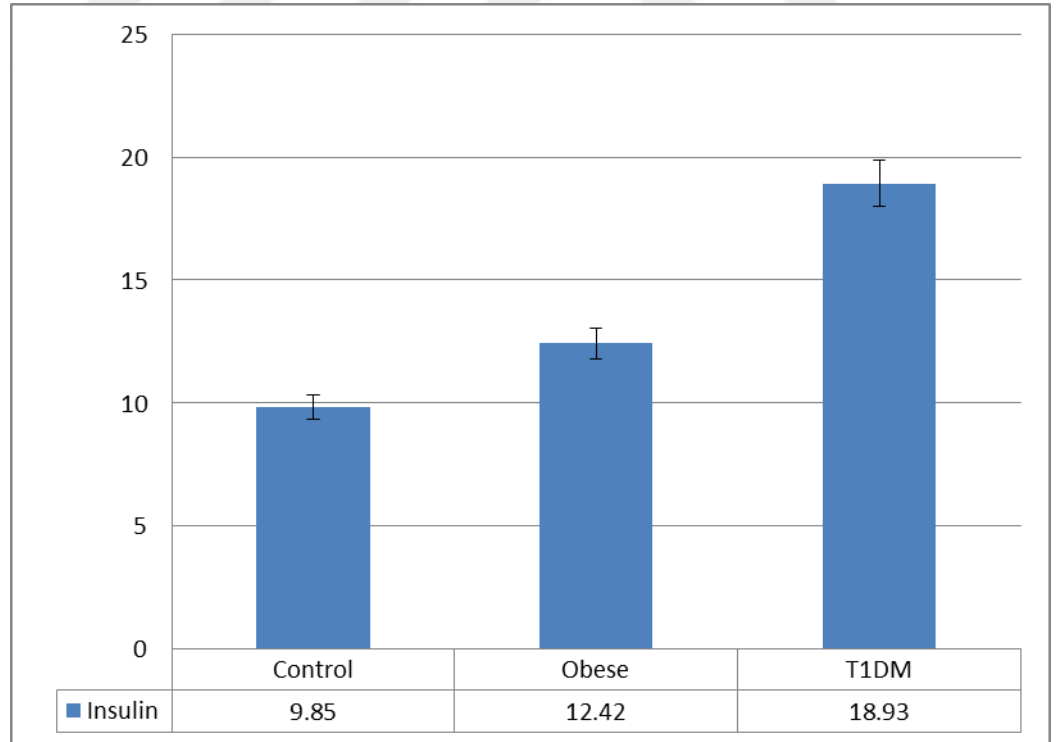
Şekil 4.1 Çalışılan gruplarda FBG sayıları



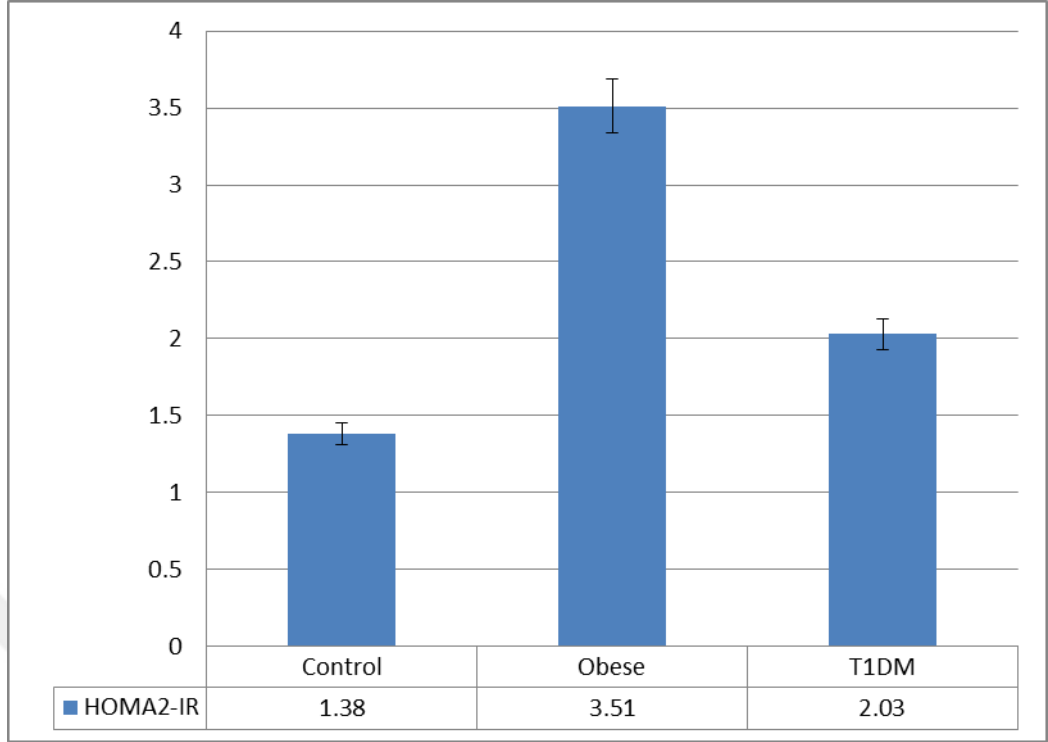
Şekil 4.2 Çalışılan gruplarda HbA1C konsantrasyonu



Şekil 4.3 Çalışılan gruplarda C-Peptit düzeyleri



Şekil 4.4 Çalışılan gruplarda insülin konsantrasyonu



Şekil 4.5 Çalışılan gruplarda HOMA2-IR konsantrasyonu

Pankreas, öncelikle karbonhidrat metabolizmasına yardımcı olan bir hormon olan insülini salgılar. İnsülin direnci, hücrelerin insüline verdiği yanıtın azalması anlamına gelir ve bu da şekerin kandan kas gibi dokulara girmesine neden olur. Hiperglisemi ve IR, T2DM'nin karakteristik özellikleridir. Visceral yağlanmada artışa neden olan obezite, kan dolaşımındaki esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) düzeyini yükseltir. Bu da karaciğerin insülini temizlemesini engeller (hiperinsülinemi) ve insülinin karaciğer ve kaslar da dahil olmak üzere çeşitli dokulardaki insülin reseptörlerine etki etmesini önler (insülin direnci) (Hamza *et al.* 2020).

Diyabet, küresel sağlık harcamalarının yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır, ancak yine de her saniye bir can almaktadır. Ayrıca, Orta Doğu ve Güney Afrika'daki 34,6 milyon diyabetli bireyin, dünya genelinde diyabet prevalansındaki artış eğilimine paralel olarak 2040 yılına kadar 71,2 milyona yükselmesi beklenmektedir. Bu yük, diyabetten kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi azaltmak için sıkı önlemlere duyulan güçlü ihtiyacı vurgulamaktadır. Hastaların ilaçlara uyumunun sağlanması bu önlemlerin başında gelmektedir. Çoğu diyabet hastası insüline başlarken zorluklarla karşılaşmakta

ve reçete edilen dozaja uymakta zorlanmaktadır. Kürdistan ve Irak'ta türünün ilk örneği olan bu çalışmada, insülin direncinin etiyojisi araştırılmıştır. Duhok'taki Azadi Eğitim Hastanesi'nin diyabet merkezine başvuran tip 2 diyabet hastalarının yarısından fazlası insülini reddetmektedir. İnsülin direncinin %56,3 gibi yüksek bir oranda olması, bu önemli ilacın kötü algılandığını gösteriyor olabilir. Bu PIR oranı Asya'da, özellikle de Malezya'da görülen oranla karşılaştırılabilir. Nur Azmiah ve arkadaşları (2011) 2011 yılında insülin direnci prevalansını %50,6 olarak bulmuştur.

Aynı yıl Singapur'da yapılan benzer bir çalışmada, her on tip 2 diyabet hastasından yedisinin insüline başlamayı reddettiği ve insülin direncinin %70,6 olduğu ortaya çıkmıştır (Wong *et al.* 2011). 2008'deki diğer çalışmalar ABD ve Birleşik Krallık'taki diyabet hastaları arasında daha düşük insülin direnci olduğunu göstermiştir. ABD'de Boston'daki Massachusetts General Hospital'da yapılan bir çalışmada insülin direnci %33 olarak bulunmuştur (Larkin *et al.* 2008). Doğu Londra'da Bangladeşli diyabet hastalarının insülin kullanımına yönelik algılarını ölçmek için yapılan bir çalışmada insülin direnci %42,2 olarak bulunmuştur (Khan *et al.* 2008). Polonsky ve arkadaşları (2005) tarafından insülin kullanmayan tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapılan makul bir örneklem büyüklüğüne sahip çok daha eski bir çalışmada %28,2'lik daha düşük bir insülin direnci rapor edilmiştir. Listelenen tüm bu çalışmalar, zaman içinde insülin direncinde bir artış olduğunu gösterebilir, ancak bu PIR artış eğilimi, farklı ülkelerden örnekleri temsil ettiği için varsayımsaldır. Farklı ülkelerdeki PIR farklılıkları öncelikle sağlık sistemlerindeki, kültürel normlardaki, eğitim düzeylerindeki ve hastalık ve yönetimi hakkındaki bilgi farklılıklarından kaynaklanabilir.

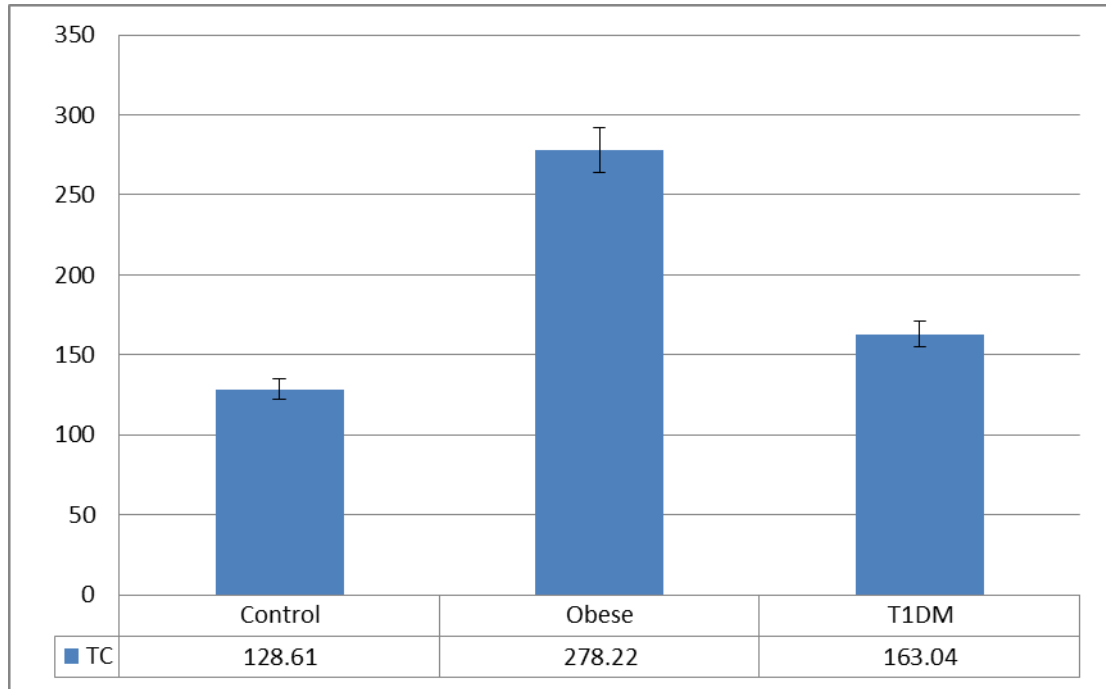
4.3 Lipid Profili

Çizelge 4.4'e göre, hastaların serum lipid profili kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P < 0.05$) bir farklılık göstermektedir. Şekil 4.6, aşırı kilolu ($278,22 \pm 9,41$) ve tip 1 diyabetli ($163,04 \pm 21,53$) çocukların total kolesterol düzeylerinin kontrol grubundakilerden ($128,61 \pm 11,68$) anlamlı derecede yüksek olduğunu ($P < 0,05$) göstermektedir. Şekil 4.7'de total trigliserit düzeylerinin aşırı kilolu ($289,31 \pm 8,05$) ve diyabetik ($144,52 \pm 9,25$) çocuklarda kontrol grubuna ($106,52 \pm 9,04$) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu

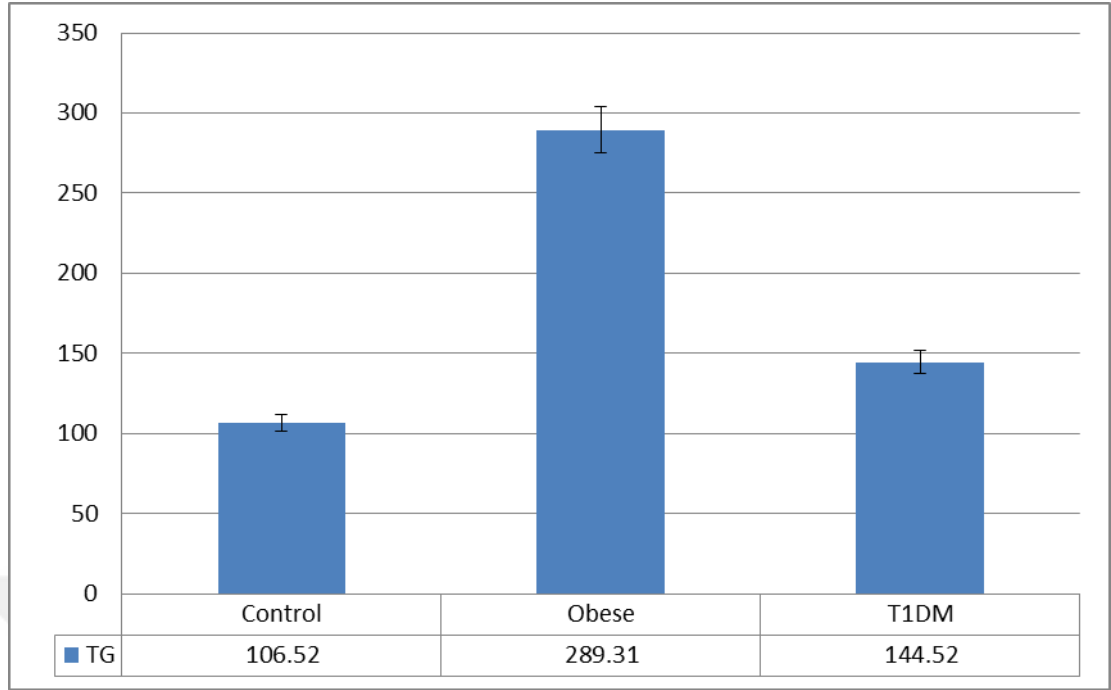
görülmektedir. Şekil 4.8, HDL düzeylerinin aşırı kilolu ($27,43 \pm 2,81$) ve diyabetik ($36,1 \pm 3,06$) çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar ($36,5 \pm 3,63$) arasında anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir ($P < 0,05$). Şekil 4.9, aşırı kilolu ($191,03 \pm 10,65$) ve T1DM ($104,72 \pm 8,63$) çocukların LDL düzeylerinin kontrol grubundaki çocuklardan ($88,42 \pm 5,75$) anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir ($P < 0,05$). Şekil 4.10, VLDL düzeylerinin aşırı kilolu ($57,63 \pm 6,04$) ve tip 1 diyabetli ($28,52 \pm 6,27$) çocuklarda kontrol grubuna ($21,61 \pm 3,52$) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.4 Çalışılan gruplarda lipid profili

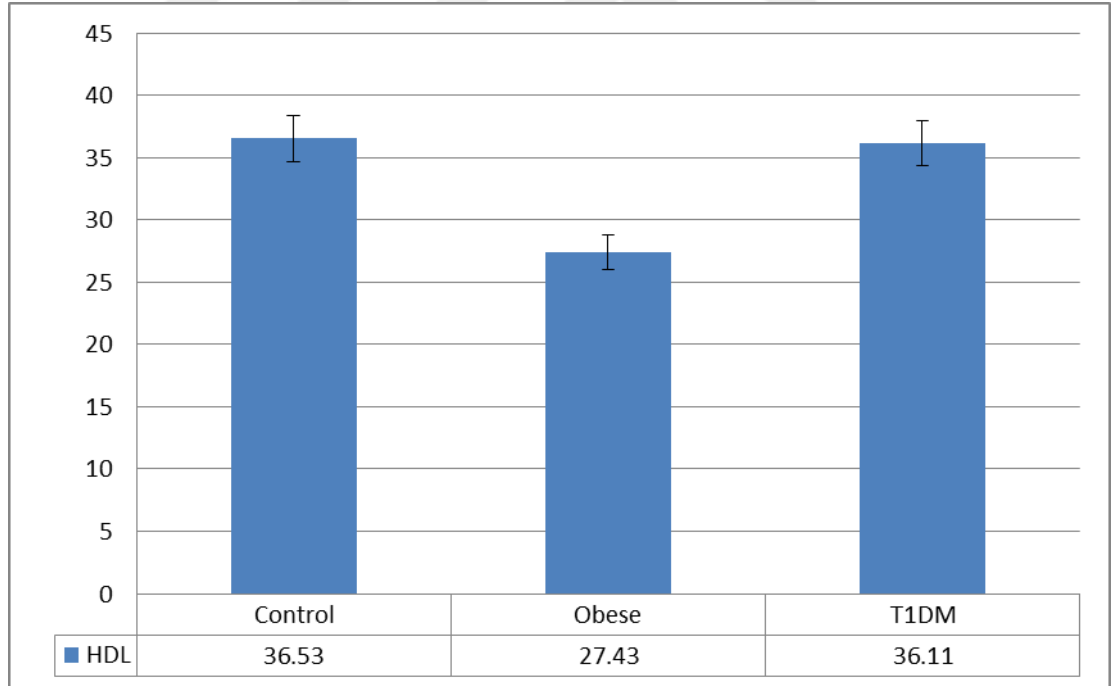
Gruplar Parametre	Kontrol (50)	Hastalar (50)		P-Değeri
		Obese (n=25)	T1DM (n=25)	
Toplam kolesterol mg/dl	128.61 $\pm$ 11.68	278.22 $\pm$ 9.41*	163.04 $\pm$ 7.53	0,05
Trigliserit mg/dl	106.52 $\pm$ 9.04	289.31 $\pm$ 8.05*	144.52 $\pm$ 9.25	0,05
HDL mg/dl	36.53 $\pm$ 3.63	27.43 $\pm$ 2.81*	36.11 $\pm$ 3.06	0,05
LDL mg/dl	88.42 $\pm$ 5.75	191.03 $\pm$ 10.65*	104.72 $\pm$ 8.63	0,05
VLDL mg/dl	21.61 $\pm$ 3.52	57.63 $\pm$ 6.04*	28.52 $\pm$ 6.27	0,05



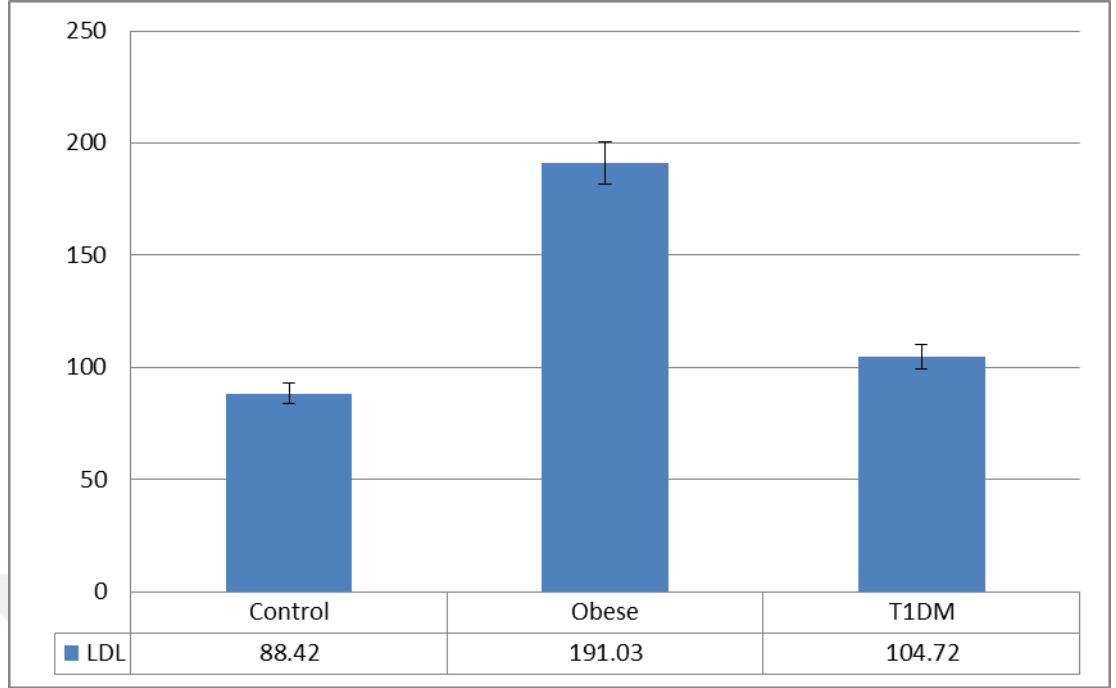
Şekil 4.6 Çalışılan gruplarda toplam kolesterol düzeyleri



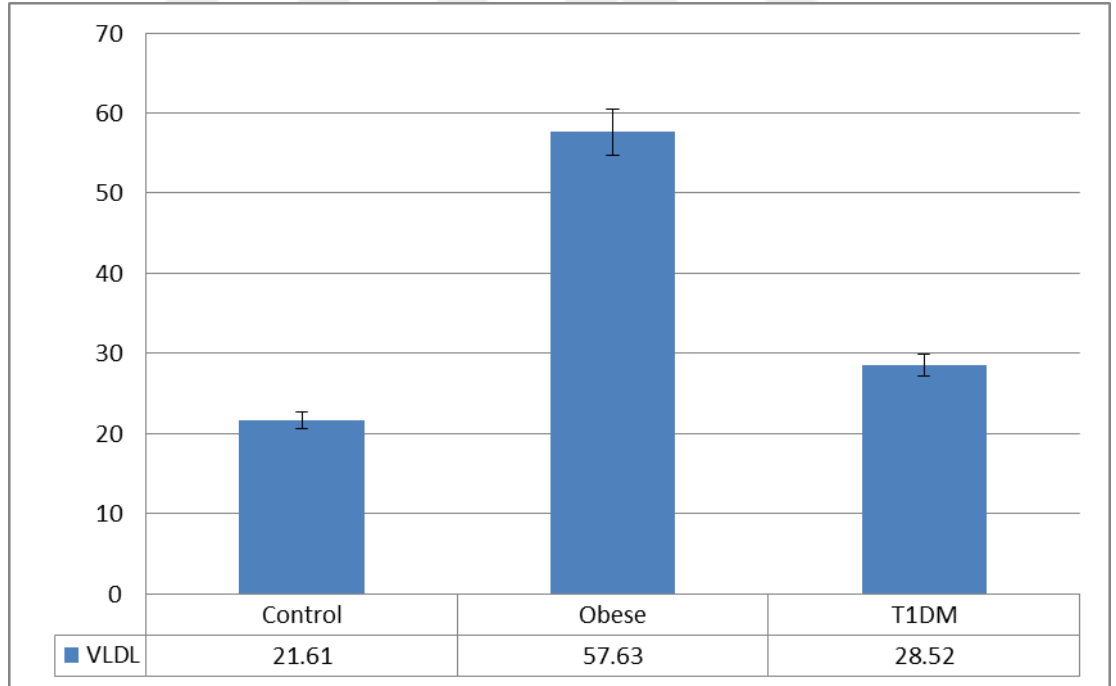
Şekil 4.7 Çalışılan gruplarda TG düzeyleri



Şekil 4.8 Çalışılan gruplarda HDL düzeyleri



Şekil 4.9 Çalışılan gruplarda LDL düzeyleri



Şekil 4.10 Çalışılan gruplarda VLDL düzeyleri

Sonuçlar, kontrol grubuna kıyasla tüm hasta gruplarında anlamlı bir düşüş gösteren HDL hariç, toplam kolesterol, TG, LDL ve VLDL'nin her birinde istatistiksel olarak

anlamalı bir yükselme ($P<0.001$) olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlar, HDL düşüklüğü ile TG ve TC yüksekliğinin IR ile ilişkili olduğunu bildiren önceki bir çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (Walid *et al.* 2010).

Araştırmalar ve klinik uygulamalar, insülin direncini değerlendirmek için HOMA2-IR endeksini yaygın olarak kullanmaktadır. Çeşitli çalışmalar, insüline duyarlı bireyler için optimal HOMA-IR aralıklarının 1,0'dan az olması gerektiğini, 1,9'un üzerindeki değerlerin erken insülin direncine, 2,9'un üzerindeki değerlerin ise belirgin insülin direncine işaret ettiğini öne sürmüştür (Blegina *et al.* 2016). Biz de 2,5'in üzerindeki HOMA2-IR değerlerini IR tahmininde gösterge olarak kullandığımızı teyit ettik. Ayrıca, Türkiye'de yapılan çalışmalar HOMA2-IR için en uygun değerin 1,40 olduğunu göstermiştir (Demir *et al.* 2020).

Çalışmamızda, obez hastalarda yüksek HOMA2-IR ile yüksek kolesterol, LDL ve TG düzeyleri arasında bir korelasyon bulduk. Yapılan bir çalışma (Engin *et al.* 2017), lipotoksiste olarak bilinen dokularda lipid birikimi ile bunun sistemik inflamasyon ve IR üzerindeki etkisi arasında bir bağlantı kurmaktadır. Ektopik dokularda aşırı lipid birikimi lokal enflamasyona ve IR'ye yol açmaktadır. Örneğin pankreastaki ektopik yağ birikimi, β -hücre işlev bozukluğuna neden olur ve insanlarda yapılan son çalışmalar, bariatrik cerrahinin pankreatik yağ birikimini azaltarak β -hücre işlevini iyileştirebileceğini kanıtlamıştır (Singh *et al.* 2017). İnsanlarda ektopik yağ birikiminin bir belirteci, abdominal obezite ile ilişkili artmış visceral/intra-abdominal yağ birikimidir (Tchernof and Després 2013).

Bu çalışmada obez hastaların lipid profilinin yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma, obez hastaların genellikle yüksek trigliserit, VLDL, Apo B, HDL-C dışı ve kolesterol düzeyleri gibi lipid anormallikleri sergilediğini doğrulamıştır. HDL-C ve Apo A-I düzeyleri tipik olarak düşüktür (Xiao *et al.* 2016). Çalışmalar, obez hastaların yaklaşık %60-70'inin dislipidemik olduğunu, aşırı kilolu hastaların ise %50-60'ının dislipidemik olduğunu göstermektedir (Bays *et al.* 2014).

Özellikle, çocuklarda ve genç yetişkinlerde obezite aynı zamanda yüksek trigliserit prevalansını artırmakta ve HDL-K düzeylerini düşürmektedir (Skinner ve ark., 2015). Bu sorunlara daha fazla toplam ve viseral yağ nedeniyle karaciğere daha fazla serbest yağ asidi ulaşması, insülin direnci ve yağ dokusuna giren makrofajların neden olduğu iltihaplanma durumu gibi birçok şey neden olmaktadır (Klop *et al.* 2013, Bays *et al.* 2014). Bir kişi aşırı kilolu olduğunda, insülin direnci insülini daha az etkili hale getirir. Bu da insülinin trigliserit lipolizini durdurmasını zorlaştırır ve yağ dokusunda trigliseritlerin parçalanmasını hızlandırır. Bu da karaciğere daha fazla yağ asidi gönderir (Klop *et al.* 2013).

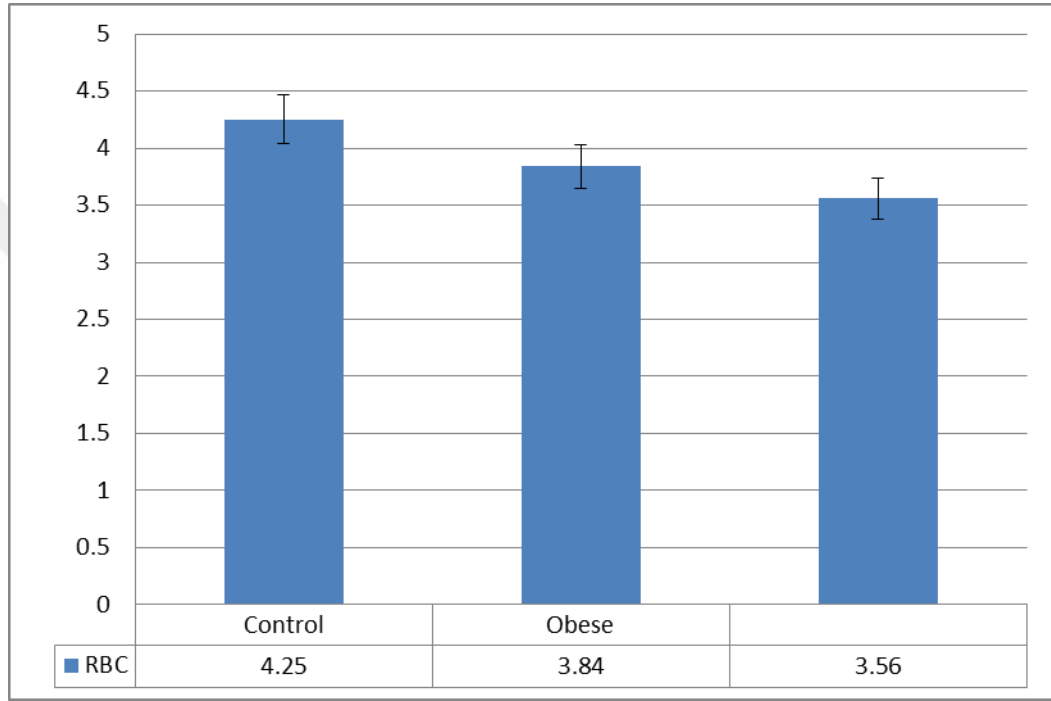
Rahma ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetik olmayan çocukların %34'üne kıyasla T1DM'li çocukların %66'sının yüksek kolesterol düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu fark, HDL-K hariç tüm lipidler için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Wiltshire ve arkadaşları (2003), kontrol grubuna kıyasla T1DM'li çocuk ve ergenlerde hiperlipideminin yaygın olduğunu doğrulamıştır (%35,4'e karşılık %14,7). Bu bulgu, pediatri (T1DM) lipid anormallikleri ile diyabet süresi arasında bir ilişki olmadığını tespit eden Maahs ve arkadaşları (2007) ile uyumamaktadır.

4.4 Hematolojik Parametreler

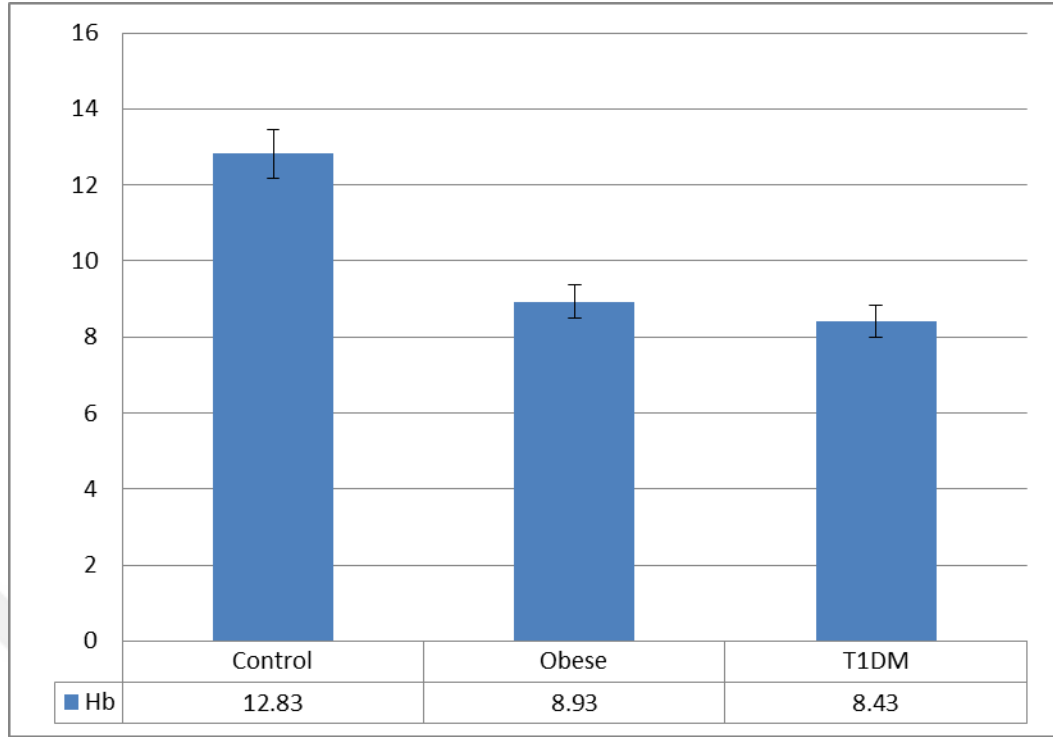
Çizelge 4.5 T1DM hastalarında bazı hematolojik parametreleri gösterirken, Şekil 4.11'de gösterildiği gibi, RBC sayısı obez ($3,84 \pm 0,37$) ve T1DM ($3,56 \pm 0,24$) çocuklarda kontrol grubuna ($4,25 \pm 0,13$) kıyasla anlamlı ($P < 0,05$) bir azalma göstermiştir. Şekil 4.12, obez ($8,93 \pm 1,84$) ve T1DM ($25,15 \pm 3,51$) çocuklarda hemoglobin miktarının kontrol grubuna ($12,83 \pm 0,47$) kıyasla önemli ölçüde düşük olduğunu göstermektedir. Şekil 4.13, PKV'nin aşırı kilolu ($27,51 \pm 2,27$) ve tip 1 diyabetli ($25,15 \pm 3,51$) çocuk sayısını kontrol grubuna ($38,54 \pm 2,95$) kıyasla önemli ölçüde ($P < 0,05$) azalttığını göstermektedir. Kontrol grubu ($74,95 \pm 6,41$) ile obez ($71,53 \pm 5,62$) ve T1DM ($74,95 \pm 6,41$) çocuklar arasında MCV'de anlamlı ($P < 0,05$) bir değişiklik görülmemiştir.

Çizelge 4.5 Çalışılan gruplarda hematolojik parametreler

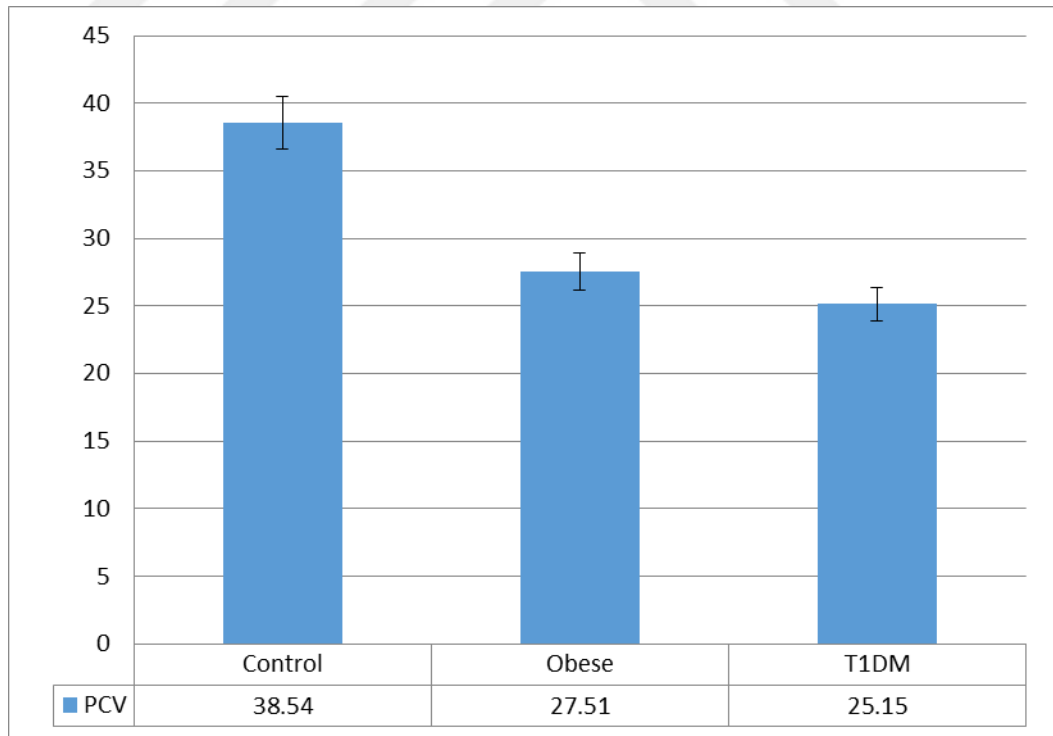
Gruplar Parametre	Kontrol (50)	Hastalar (50)		P-Değeri
		Obez (n=25)	T1DM (n=25)	
RBC	4.25 ± 0.13	3.84 ± 0.37*	3.56 ± 0.24*	0,05
Hb	12.83 ± 0.47	8.93 ± 1.84*	8.43 ± 1.16*	0,05
PCV	38.54 ± 2.95	27.51 ± 2.27*	25.15 ± 3.51*	0,05
MCV	73.11 ± 8.45	71.53 ± 5.62	74.95 ± 6.41	0,05



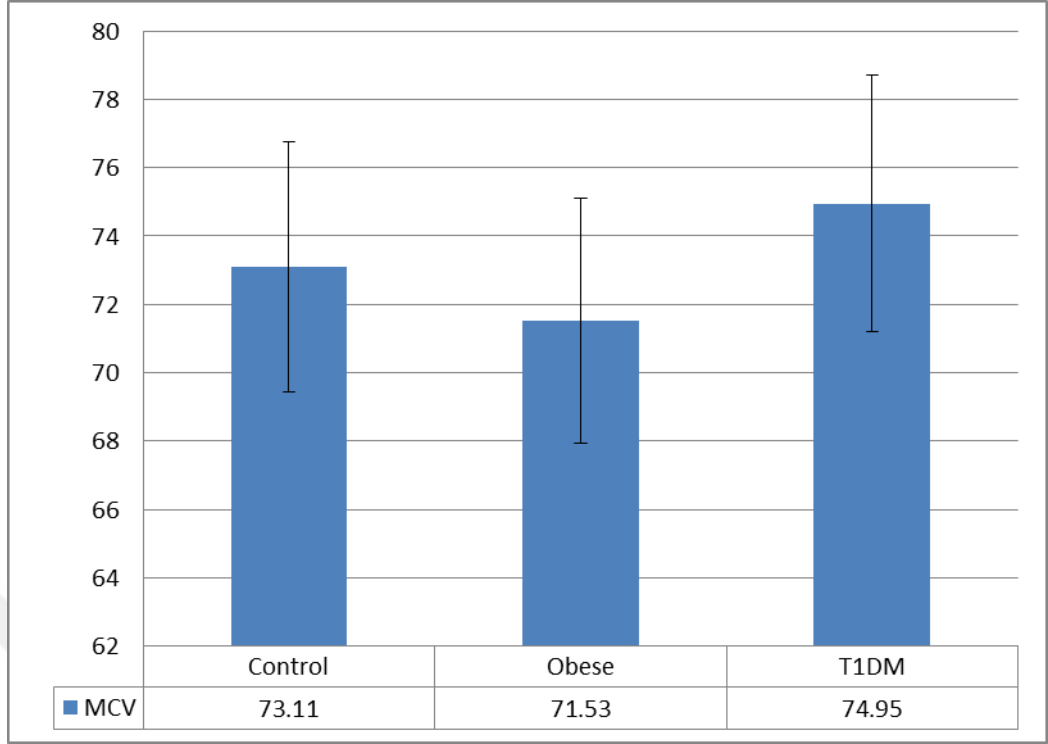
Şekil 4.11 Çalışılan gruplarda RBC sayıları



Şekil 4.12 Çalışılan gruplarda Hb konsantrasyonu



Şekil 4.13 Çalışılan gruplarda PCV yüzdesi



Şekil 4.14 Çalışılan gruplarda MCV yüzdesi

Mikrolitre kan başına eritrosit sayısını ölçen eritrosit sayımı, kan bozukluklarının veya eritrositleri etkileyen ilaçların tedavisini izlemek için yararlı bir araçtır. Düşük eritrosit sayısı, genellikle anemi olarak adlandırılan kandaki oksijen taşıyan hücrelerde bir azalmaya işaret eder, bunun aksine, yüksek eritrosit sayısı, vücudun kendisini oksijenden mahrum bırakan bir durumu telafi ettiğini gösterebilir. Diğer durumlarda, eritrosit üretimini etkileyen hastalıklar veya ilaçlar neden olabilir. Özellikle böbrek dokularında olmak üzere doku hipoksisine yanıt olarak EPO sentezindeki artış eritropoezi uyabilir (McGill and Bell 2006).

Mevcut sonuçlar önemli değişiklikler göstermiş ve T1DM hastalarında eritrosit sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, bu hastalarda dolaşımdaki eritropoietin düzeylerinin anormal derecede düşük olduğunu ortaya koyarak bu bozukluğun renal etiyojisine işaret etmiştir. Buna rağmen, diyabetli hastalar akut hipoksiye uygun şekilde yanıt verebilmektedir, bu durum, diyabetik böbrek hastalığını karakterize eden interstisyel hasarın eritropoietin üreten böbrek hücrelerini basitçe ortadan kaldırmadığını göstermektedir (Bosman *et al.* 2002).

Diyabetik bireylerde retikülosit sayısı, cinsiyetten bağımsız olarak HbA1C düzeyi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur ($r = 0,68$, $p < 0,05$). Retikülosit sayıları ve HbA1C düzeyleri paralel değişimler göstermiştir. Diyabetik bireylerde artmış glikozlu hemoglobin, eritropoietin üretimini uyarmak için yeterli kronik hipoksiye neden olarak retikülosit sayısında yükselmeye yol açabilir (Giugliano 1982).

Eritropoezin yüksek olmasına rağmen, Qadri ve arkadaşları (2017) diyabetli hastaların eritrositlerin ortalama ömrünü %13 oranında kısalttığını bulmuştur. Diyabet hastalarında yüksek kan şekeri ve daha yüksek ozmoz ve OS düzeyleri, eritrositlerin içindeki ve dışındaki demir ve protein miktarlarını değiştirir ve bu da eritrositoz yolunu başlatır (Bissinger *et al.* 2018). Kalsiyum iyon yolu, trombosit aktive edici faktör yolu ve kaspaz yolu, diyabetli kişilerde eritrozun gerçekleştiği ana yollardır. Bu yollar birbirleriyle etkileşim halindedir (Maellaro *et al.* 2013, Pretorius *et al.* 2016, Bissinger *et al.* 2018).

Bir çalışma, T2DM'li hastalarda eritrosit sayısındaki azalmanın mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Wang *et al.* 2013). Kim ve arkadaşları (2010), DN'nin erken evresinde, EPO eksikliğine bağlı aneminin tipik olarak böbrek yetmezliğinden önce erken bir klinik bulgu olarak ortaya çıktığını ve eritrosit sayısının, böbrek fonksiyonunda önemli bir düşüş olmadan önce DN ile ilişkili renal tübüler interstisyel hücre hasarının bir göstergesi olarak hizmet edebileceğini bildirmiştir.

Sonuçlar, hematolojik ve biyokimyasal kriterlerdeki varyasyonların diabetes mellitus ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma, diyabetik hastalarda MCV, MCH ve RDW başta olmak üzere RBC kriterlerinin yüksek düzeylerde olduğunu ortaya koymuştur, bu kriterler T1DM ile önemli ölçüde korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar Jabeen ve diğerlerinin (2013) önceki çalışmasıyla uyumludur. Kothari ve arkadaşları (2012) ve Uko ve arkadaşları (2013), Tip 1 diabetes mellitusun RDW hariç RBC indekslerinde önemli bir düşüşe neden olduğunu belirtmiştir. Bunun aksine, Meisinger ve arkadaşları diyabetik yetişkinlerde RBC indekslerinde anlamlı bir artış olduğunu bildirmiştir (Meisinger *et al.* 2014). Böbrek hastalığının en yaygın nedeni olan diyabet, eritropoietin düzeylerinde düşüşe yol açmakta (Zahid *et al.* 2013), bu durum da

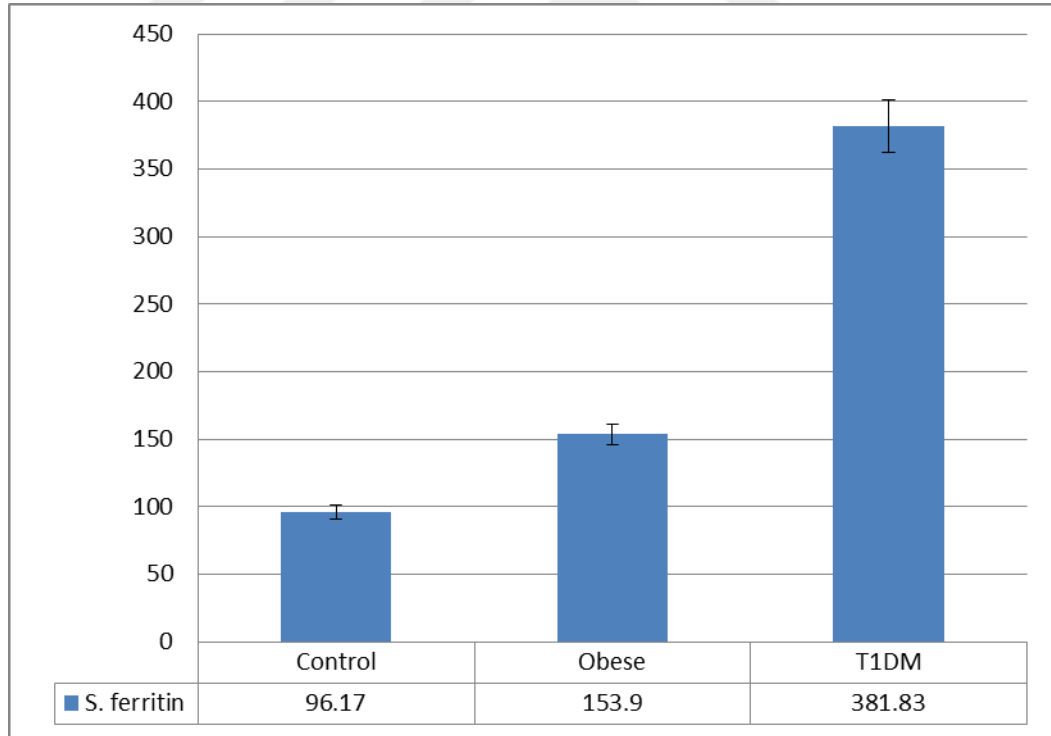
belirgin olmayan renal normokromik normositik anemiye neden olmaktadır (Ali *et al.* 2013).

4.5 Serum Ferritin

T1DM hastalarında S. ferritin düzeyleri Çizelge 4.6'da gösterilmiştir. Ferritin düzeyleri obez ($153,9 \pm 8,73$) ve T1DM ($381,83 \pm 11,3$) çocuklarda kontrol grubuna ($96,17 \pm 8,55$) kıyasla anlamlı derecede ($P<0,05$) yüksektir (Şekil 4.15).

Çizelge 4.6 Çalışılan gruplarda serum ferritin konsantrasyonu

Gruplar Parametre	Kontrol (50)	Hastalar (50)		P-Değeri
		Obese (n=25)	T1DM (n=25)	
S. ferritin (ng/ml)	96.17 ± 8.55	$153.9 \pm 8.73^*$	$381.83 \pm 11.3^*$	0,05



Şekil 4.15 Çalışılan gruplarda S. ferritin düzeyleri

Ferritinin diyabet etiyolojisinde bir işlevi olabilir. Serum ferritini ve diyabet arasındaki bağlantının arkasındaki mekanizma bilinmemektedir. Ancak karaciğerde demir birikimi,

insülinin karaciğer üzerinde etkili olmasını engelleyebilir (Maheshwari *et al.* 2015). Ayrıca, aşırı demir yükünün iskelet kası üzerinde de etkisi olduğu görülmektedir.

Serum ferritin düzeyleri toplam vücut demir rezervleriyle doğrudan ilişkilidir ve bu durum da çeşitli hastalıklara yatkınlık yaratır. Powers (2012), asemptomatik aşırı demir yükü de dahil olmak üzere patolojik olmayan hastalıklarda yüksek kan ferritin düzeylerini insülin direnci ve artmış T2DM riskiyle ilişkilendirmiştir. Öte yandan, serum ferritin düzeyleri ırk, cinsiyet ve konuma bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, Asya toplumlarında glikoz metabolizması sorunları ile serum ferritin düzeyleri arasındaki bağlantıya ilişkin araştırmalar karışıktır (Kim *et al.* 2011).

Kas yaralanması nedeniyle kastaki demir birikintileri glikoz emilimini azaltır (Kashinakunti *et al.* 2016). Pankreasta artan demir birikimi insülin üretimini ve salgılanmasını azaltır (Blesia *et al.* 2021). İnsülin direncinin yanı sıra, demirin oksidatif stres yoluyla diyabette bir rolü olabilir. Pankreas hücrelerinde oksidatif hasar diyabete neden olabilir (Wang & Wang, 2017). Bu araştırmada, tip 2 diyabette serum ferritin düzeyleri ile HbA1c arasında pozitif bir bağlantı bulunmuştur. Maheshwari ve arkadaşları (2015) da araştırmalarında benzer sonuçlar elde etmiştir. Serum ferritin düzeyleri aracılığıyla belirlenen yüksek demir rezervleri tip 2 diyabet ile ilişkili olup ferritin düzeyleri aynı zamanda açlık kan şekeri ve HbA1c ile de ilişkilidir.

Araştırmacılar Rawat ve arkadaşları (2016), insülin direncini ve hastalık süresini tahmin etmek için HbA1c ve serum ferritin düzeylerini kullanabileceğimizi göstermiştir. Kashinakunti ve arkadaşları (2016) serum ferritin miktarının tip 2 diyabette daha yüksek olduğunu ve HbA1c düzeylerinin pozitif ilişkili olduğunu keşfetmiştir. Bu nedenle, tip 2 diyabet hastaları glisemik kontrollerini izlemek için düzenli olarak kan ferritin düzeyleri taramasından geçebilirler. Khondker ve arkadaşları (2018) serum ferritini ile diabetes mellitus arasında pozitif bir bağlantı olduğunu göstererek, ferritinin diabetes mellitus gelişiminin önemli ve bağımsız bir belirleyicisi olabileceğini öne sürmüştür.

Öte yandan, mevcut sonuçlar, GDM hastalarında GDM olmayanlara kıyasla ferritin düzeylerinde önemli bir artış olduğunu ortaya koyan Camden çalışmasının verileriyle

uyumludur (Chen *et al.* 2006). Soubasi ve arkadaşları (2010) gebeliğin erken döneminde serum ferritin düzeyi yüksek olan gebelerde GDM riskinin iki kat arttığını gözlemlemiştir. Sharifi ve arkadaşları (2010) GDM'den etkilenen kadınlarda sağlıklı, diyabetik olmayan hamile kadınlara kıyasla yüksek serum ferritini tespit etmiştir. Bu bulgular, Mohammed ve arkadaşları (2009) tarafından 34 normal gebe kadın ile GDM'li 34 kadın arasında 24-28. gebelik haftalarında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ortaya konan bulgularla tutarlıdır.

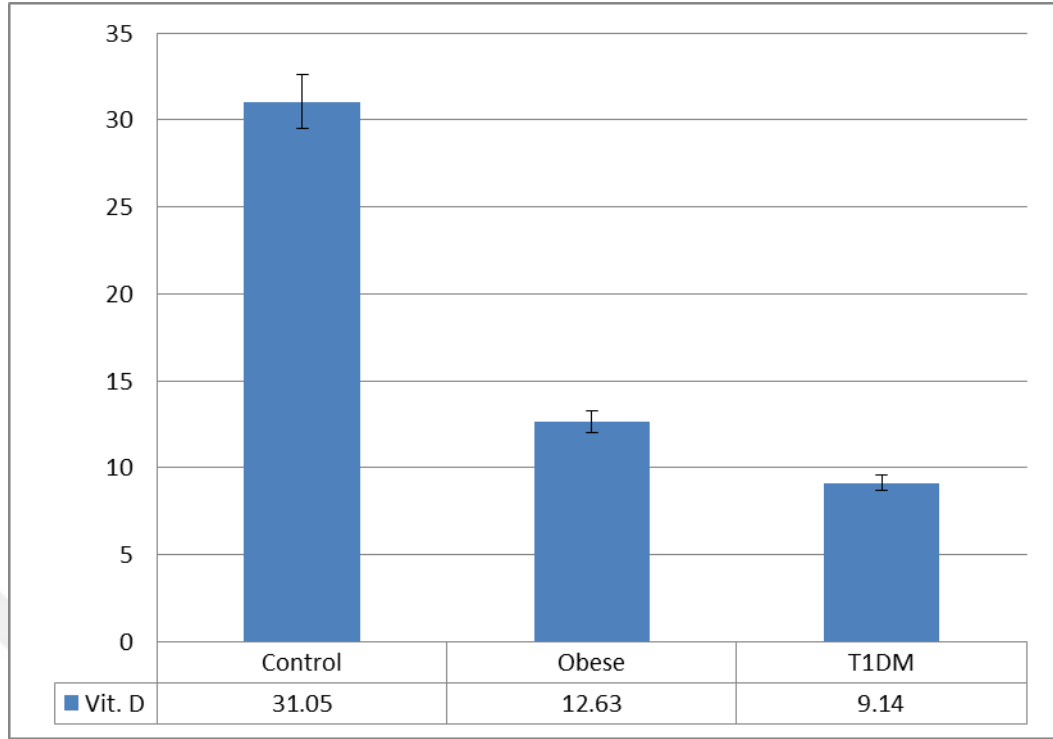
Fatemeh ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan benzer araştırmalar serum ferritininin GDM'li kadınlarda normal gebelere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Fatemeh ve arkadaşları (2013) ayrıca çalışma grubumuzda serum demirinde anlamlı bir yükselme olmadığını bildirmiştir. Buna karşılık, Prasad ve arkadaşları (2013) Hintli gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada serum demir düzeyleri ile GDM arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Serum fosfor ve hemoglobin konsantrasyonları kayda değer bir farklılık göstermemiştir. Bu bulgular, belki de diyabetik kadınlara verilen yüksek demir takviyesi nedeniyle, çalışılan iki grup arasında önemli ölçüde farklı serum demir düzeyleri gözlemleyen Mohammed ve diğerleri (2009) ile uyumludur.

4.6 Serum D Vitamini

Çizelge 4.7'de T1DM'li kişilerdeki D vitamini miktarı gösterilmektedir. Kontrol grubuyla ($31,05 \pm 4,91$) karşılaştırıldığında, obez ($12,63 \pm 2,45$) ve T1DM'li ($9,14 \pm 2,52$) çocuklarda D vitamini miktarı anlamlı derecede düşüktür ($P < 0,05$).

Çizelge 4.7 Çalışılan gruplarda serum D vitamini konsantrasyonu

Gruplar Parametre	Kontrol (50)	Hastalar(50)		P-Değeri
		Obese (n=25)	T1DM (n=25)	
Vit. D (ng/ml)	31.05 ± 4.91	$12.63 \pm 2.45^*$	$9.14 \pm 2.52^*$	0,05



Şekil 4.16 Çalışılan gruplarda D vitamini düzeyleri

Diabetes mellitus çeşitli komplikasyonların gelişmesine yol açabilir. Çalışmalar, Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitusta mikro ve makrovasküler komplikasyon riskini azaltmada iyi glisemik kontrolün önemini göstermiştir (Bergenstal 2015). Çizelge 4-5'teki çalışma grubunun sonuçları, çalışma örnekleminin diyabetin D vitamini üzerindeki etkisine ilişkin yanıtlarını diyabetik olmayan mellitustan farklı olarak göstermektedir. Tip 1 Diyabetli Gençlerde Şiddetli D Vitamini Eksikliği (Svoren *et al.* 2009), çocuklara, özellikle de T1DM'li çocuklara bakan kişilerin D vitamini eksikliğinin ne kadar yaygın olduğunun ve kemik sağlığına nasıl zarar verdiğinin farkında olması gerektiğini söylemiştir. Bu sonuçlar, söz konusu çalışma ve kontrol grubu ile uyumludur.

D vitamini durumu ve ilgili faktörlere göre, İran'da yeni başlangıçlı Tip 1 diyabetik çocuklarda hafta sonu güneş ışığına maruz kalma süresi ve cinsiyet, serum D vitamini eksikliğinin başlıca belirleyicileridir. Hafta sonları 15 dakikadan daha az güneş ışığına maruz kalan kız çocuklarında ve çocuklarda D vitamini eksikliği görülme olasılığı daha düşüktür. Çalışma grubuna göre, çocukların hiçbirinde nöbet veya epilepsi görülmezken, sadece yaklaşık 99'u (%95,2) kriterlere uygun bulunmuştur. Ataie-Jafari

ve arkadaşlarına (2012) göre, çalışmaya katılanların 75'i (%72,1) multivitamin almadığını, 89'u (%85,6) ise D vitamini takviyesi kullanmadığını bildirmiştir.

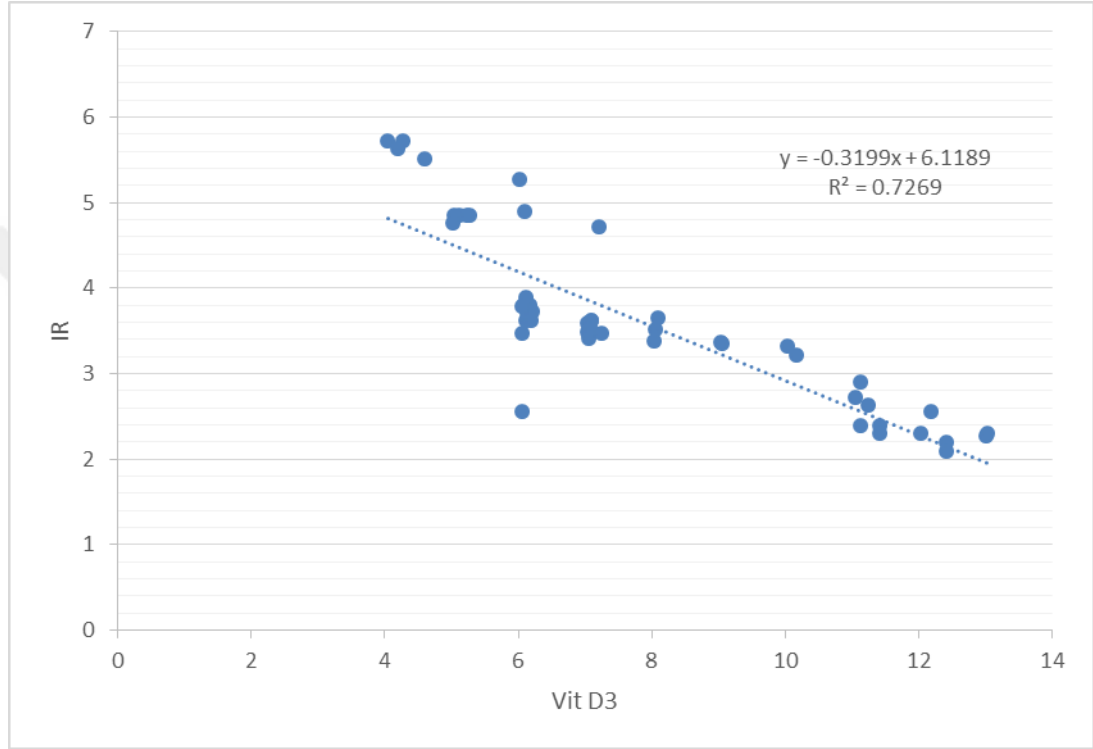
T1DM riskini etkileyen ve uzun süredir tartışılan çevresel faktörlerden biri de D vitamini eksikliğidir. D vitamini T1DM gelişiminde rol oynayabilir zira D vitamini bağışıklık sisteminin kontrolü ve aktivasyonu için önemli bir hormondur. D vitamini reseptörleri ile T1DM arasında genetik bir bağlantı söz konusu olup epidemiyolojik çalışmalar düşük serum D vitamini düzeylerinin ve bebekken yeterince D vitamini almamanın T1DM'ye yakalanma riskini artırdığını göstermiştir.

Bu sonuçlar, kontrol grubunun %32'sine kıyasla T1DM'li hastaların %58'inde 25(OH)D eksikliği görülen Kuzey Hindistan'da Borkar ve arkadaşlarının (2013) bulgularıyla uyumludur. Ancak, Bener ve arkadaşlarının (2009) Katar'da yaptığı ve T1DM'li 170 çocuk ile 170 kontrol grubunun %90,6'sında D vitamini eksikliği olduğunu, buna karşılık diyabetik olmayan çocuklarda bu oranın %85,3 olduğunu buldukları çalışmadan farklıdır. Tüm bu çalışmalar, T1DM'de ortalama 25(OH)D düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir. ABD'de güneş açısından zengin bir bölge olan Florida'da yapılan bir çalışma, diyabet hastaları (yakın zamanda veya 5 aydan daha uzun süre önce tanı konmuş) ile birinci derece akrabaları ve kontrol grubu arasında 25(OH)D düzeylerinde herhangi bir fark olmadığını göstererek bu sonuçlarla çelişmektedir (Greer *et al.* 2012).

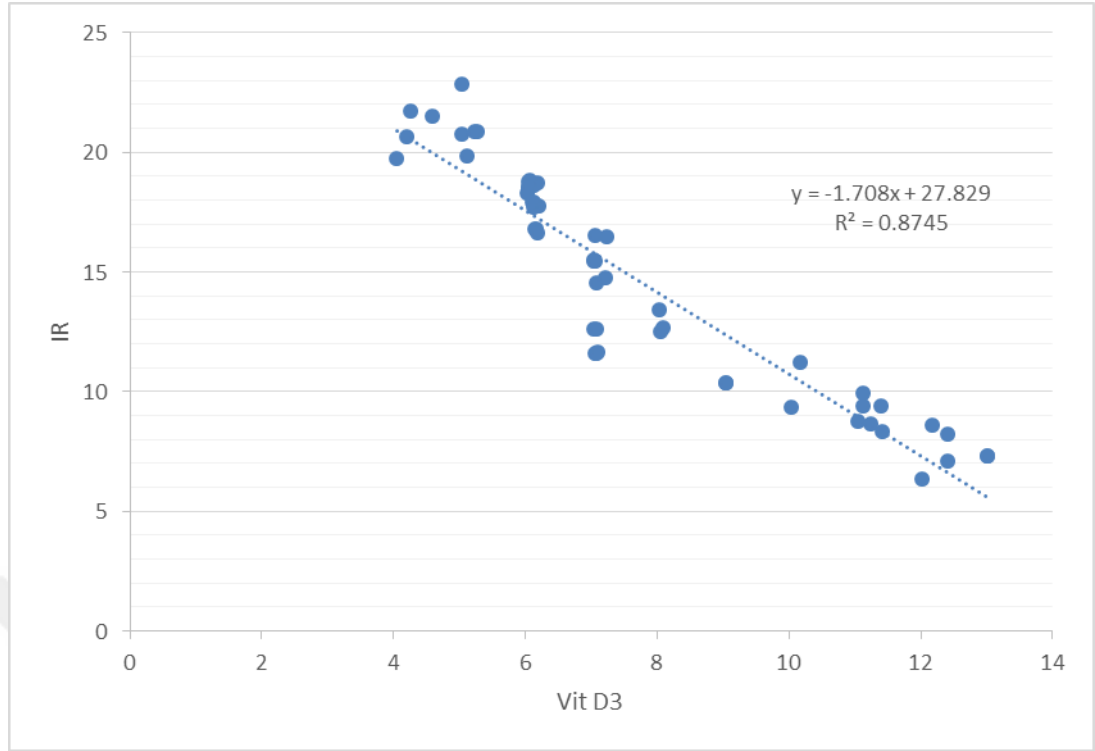
Coğrafi konum, hasta yaşı, diyabet tanısından bu yana geçen süre ve glisemik kontroldeki farklılıklar, prevalans farklılıklarını açıklayabilir (Bierschenk *et al.* 2009). 25(OH)D düzeylerindeki değişkenlik de T1DM hastaları arasında malabsorptif durumların ortaya çıkışını açıklayabilir. D vitamini adacık hücrelerinin ölümünü açıkça önlemektedir (Svoren *et al.* 2009). Dolayısıyla, β -hücre disfonksiyonu, hipovitaminoz D ve insülin direnci arasında doğrudan bir ilişki vardır (Riachy *et al.* 2006).

4.7 Korelasyonlar

Şekil 4.17 insülin direnci ile D vitamini arasında negatif bir korelasyon ($R^2 = -0,7269$) gösterirken, Şekil 4.18 insülin ile D vitamini arasında ters bir korelasyon (0,8745) göstermektedir.



Şekil 4.17 DM'li çocuklarda insülin direnci ve Vit D3 arasındaki korelasyon



Şekil 4.18 DM'li çocuklarda insülin ve Vit D3 arasındaki korelasyon

Kostoglou-Athanassiou ve arkadaşları (2013) D vitamini eksikliğinin diyabetik hastalarda daha yaygın olduğunu, sağlıklı kontrol gruplarındaki %29,1 (%5,8 ve %23,3) ile karşılaştırıldığında diyabetik bireylerin %80,8'inin (%17,5 ve %63,3) düşük D vitamini düzeyine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, çalışmamızda T2DM hastalarında D vitamini düzeyleri kontrol grubuna kıyasla oldukça düşük bulunmuştur. Bayani ve arkadaşları (2014) çalışmalarında, T2DM hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla düşük D vitamini düzeylerine sahip olduğunu bildirmiştir.

D vitamininin glisemik durumu nasıl etkilediğini tespit etmek amacıyla, bu çalışmada hem diyabetik hem de sağlıklı bireylerde D vitamini ile glisemik hemoglobin (HbA1c) ve insülin direnci arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, düşük D vitamini düzeyine sahip diyabetik bireylerin, yeterli D vitamini düzeyine sahip hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek HbA1c değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, D vitamini düzeyleri ve HbA1c ile belirlenen glisemik kontrol, istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki göstermiştir. D vitamini eksikliği olan T2DM'li kişilerin HbA1c düzeylerinin D vitamini yeterli olanlara kıyasla daha yüksek olması, D

vitamini düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında ters bir ilişki bulan benzer çalışmalarla uyumludur (Hutchinson *et al.* 2011).

Bununla birlikte, Ghavam ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetli bireylerde serum D vitamini düzeyleri ile HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmemiştir. Bu çalışmada, eksik veya yetersiz D vitamini düzeyine sahip diyabet hastalarının ortalama HOMA-IR düzeylerinin, yeterli D vitamini düzeyine sahip diyabet hastalarınınkinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak, serum D vitamini düzeyleri ile insülin direncinin HOMA-IR ölçümleri arasında istatistiksel olarak kayda değer bir ters korelasyon olduğu görülmüştür. Araştırmacılar tarafından yürütülen pek çok çalışma, diyabetik hastalarda serum D vitamini düzeyleri ile HOMA-IR arasında benzer bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Gao *et al.* 2015).

Şimdiye kadar söylenenlere dayanarak, D vitamini düşük olan diyabet hastalarının kan şekerlerini (HbA1c düzeyleri ile gösterildiği gibi) ve insülin dirençlerini (HOMA-IR ile gösterildiği gibi) daha iyi kontrol ettikleri görülmektedir. Bu durum, D vitamini ile glikoz homeostazı arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. D vitamininin glikoz homeostazı üzerindeki etkisine çeşitli mekanizmalar aracılık edebilir ve eksikliği doğal olarak Tip 2 Diyabeti şiddetlendirebilir. Araştırmacılar, insülin üreten ve kalsiyuma bağımlı olan pankreasın beta adacık hücreleri de dahil olmak üzere bir dizi organda D vitamini reseptörleri keşfetmişlerdir. Dolaşımdaki dinamik D vitamini türü [1,25(OH)D3] bu reseptörlere bağlandığında, doğru miktarda kalsiyum iyonu oluşturur. Bu durum, pankreasın yüksek kan şekerine yanıt olarak daha fazla insülin üretmesine neden olabilir (Pittas *et al.* 2007). Bu durum, D vitamininin insülin salgılanmasında kayda değer bir rol oynayabileceğini ve eksikliğin glikoza yanıt olarak pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanmasını azaltabileceğini göstermektedir. D vitamini buna bağlı olarak karaciğer, yağ dokuları ve iskelet kaslarında insülin reseptörü ekspresyonu için çok önemlidir. Bu durum insülin reseptörlerinin insüline olan duyarlılığını artırarak glikoz alımını artırır (Peterson *et al.* 2014).

Çalışma, obezite ve dislipidemi gibi D vitamini ve glisemik duruma müdahale edebilecek çeşitli faktörleri hariç tutmuş, böylece potansiyel karıştırıcı etkileri ortadan kaldırarak bulgularımızı güçlendirmiştir. Çalışmamızın kısıtlamaları arasında tek merkezli tasarım, altın standart test yerine HOMA-IR'nin kullanılması ve D vitamini takviyesinin insülin direnci ve glisemik durum üzerindeki etkisinin değerlendirilememesi yer almaktadır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

- Mevcut çalışma, Tip 1 diyabetli çocukların yüksek kolesterol, trigliserit, LDL ve azalmış HDL'den muzdarip olduğunu kanıtlamıştır.
- Mevcut çalışma, Tip 1 diyabetli çocukların düşük kan parametreleri yaşadığını ve bunun da potansiyel olarak anemiye yol açtığını ortaya koymuştur.
- Mevcut çalışma, tip 1 diyabetli çocukların, çocuklarda anemi oluşumuna katkıda bulunan bir faktör olan düşük demir depoları (ferritin) yaşadıklarını göstermiştir.
- Tip 1 diyabetli çocuklarda D vitamini konsantrasyonunda azalma görülmektedir.
- Tip 1 diyabetli çocuklarda, HbA1C gibi insülin direnci de yüksek olup, bu yükseklik D vitamini eksikliği ile ilişkilidir.
- Mevcut çalışma, diyabetli çocuklarda insülin direnci ile D vitamini arasında negatif bir korelasyon ($R^2 = -0,7269$) olduğunu göstermektedir. Sonuçlar insülin ve D vitamini arasında negatif bir korelasyon ($0,8745$) olduğunu göstermiştir.

5.2 Öneriler

- Obeziteden muzdarip çocuklar periyodik olarak takip edilmeli ve diyabet gelişimini önlemek için insülin direnci ve insülin düzeyleri de periyodik olarak incelenmelidir.
- Tip 2 diyabetli çocuklarda periyodik D vitamini testleri yapılmalı ve herhangi bir komplikasyondan kaçınmak için D vitamini takviyeleri kullanılmalıdır.

- Obeziteden muzdarip çocuklarda insülin direnci ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi keşfetmekle ilgili çalışmalar yapılmalıdır.



KAYNAKÇA

- Abid, A. and Nadeem, A. 2022. Association of lipoprotein (a) with lipid profile and response to statin treatment in hyperlipidaemic patients. *JPMMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 72(6): 1031-1034.
- Ahmed, L. H. M., Alexandra E. B., Soha R. D., Aishah L., Elhadi A. A., Abubaker H. and Stephen L. A. 2021. Relationship between total vitamin D metabolites and complications in patients with type 2 diabetes. *Biomedical Rep.*, 14(18): 1-8.
- Akter, S., Eguchi, M., Kurotani, K., Kochi, T., Kashino, I., Ito, R. and Mizoue, T. 2017. Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*, 36, 26-32.
- Al-Hazmi, A. S., Al-Mehmadi, M. M., Al-Bogami, S. M., Shami, A. A., Al-Askary, A. A., Alomery, A. M. and Alharb, F. 2017. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. *Electronic physician*, 9(10): 5427.
- Ali, S. H. 2013. Impact of Some Inflammatory Markers (CRP and IL8) on Anemia in Negative Micro-albuminuric Diabetics. *IJABR*, 3(1): 40-45.
- Almahfoodh, D., Alabbod, M., Alali, A. and Mansour, A. 2017. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Basrah, Southern Iraq: A retrospective study. *Diabetes research and clinical practice*, 133: 104-108.
- AL-Rubaei, R. J. 2013. Newly diagnosed type 1 Diabetes Mellitus in Dhi-qar city (IRAQ) sociodemographic study. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*: 10(2): 53-62.
- American Diabetes Association, ADA. 2014. Standards of Medical care in Diabetes. *Diabetes Care*, 38: 8–16.
- Anderson, A. M., Landry, L. G., Alkanani, A. A., Pyle, L., Powers, A. C., Atkinson, M. A. and Nakayama, M. 2021. Human islet T cells are highly reactive to preproinsulin in type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(41): e2107208118.
- Aravindhana, S., Almasoody, M. F. M., Selman, N. A., Andreevna, A. N., Ravali, S., Mohammadi, P. and Imani, D. 2021. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-

- analysis based on 47 studies. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 20, 845-867.
- Astari, P., Siregar, Y. and Yosi, A. 2020. Association of vitamin D level and vitamin D receptor A-1012G polymorphism with psoriasis–case control study. *Acta Biochimica Indonesiana*, 3(1): 4-13.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S. and Michels, A. W. 2014. Type 1 diabetes. *The lancet*, 383(9911): 69-82.
- Bayani, M. A., Akbari, R., Banasaz, B. and Saeedi, F. 2014. Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Caspian journal of internal medicine*, 5(1): 40.
- Bays, H. E., Toth, P. P., Kris-Etherton, P. M., Abate, N., Aronne, L. J., Brown, W. V. and Samuel, V. T. 2013. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of clinical lipidology*, 7(4): 304-383.
- Bays, H. E., Toth, P. P., Kris-Etherton, P. M., Abate, N., Aronne, L. J., Brown, W. V. and Samuel, V. T. 2014. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of clinical lipidology*, 7(4): 304-383.
- Benkahla, M. A., Sabouri, S., Kiosses, W. B., Rajendran, S., Quesada-Masachs, E. and von Herrath, M. G. 2021. HLA class I hyper-expression unmasks beta cells but not alpha cells to the immune system in pre-diabetes. *Journal of autoimmunity*, 119, 102628.
- Bikle, D. 2009. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(1): 26-34.
- Bissinger, R., Bhuyan, A. A. M., Qadri, S. M. and Lang, F. 2019. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *The FEBS journal*, 286(5): 826-854.
- Blegina, S., Luciano, R., Contoli, B., Morino, G. S., Spreghini, M. R., Rustico, C. and Manco, M. 2016. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta diabetologica*, 53, 251-260.
- Bosman, D. R., Osborne, C. A., Marsden, J. T., Macdougall, I. C., Gardner, W. N. and Watkins, P. J. 2002. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic

- autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. *Diabetic medicine*, 19(1): 65-69.
- Butler, A. E., Dargham, S. R., Latif, A., Mokhtar, H. R., Robay, A., Chidiac, O. M. and Atkin, S. L. 2020. Association of vitamin D3 and its metabolites in patients with and without type 2 diabetes and their relationship to diabetes complications. *Therapeutic advances in chronic disease*, 11, 2040622320924159.
- Carlson, M. D. and Morrison, R. S. 2009. Study design, precision, and validity in observational studies. *Journal of palliative medicine*, 12(1): 77-82.
- Casu, A., Kanapka, L. G., Foster, N. C., Hirsch, I. B., Laffel, L. M., Shah, V. N. and T1D Exchange Clinic Network. 2020. Characteristics of adult-compared to childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 37(12): 2109-2115.
- Chen, Y. M., Ping, X. U., Wang, Z. T., Zhu, Y. M., Gong, C. M., Huang, C. H. and Zhou, J. C. 2022. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and sex-differential associations with lipid profiles in Chinese Han adults. *Biomedical and Environmental Sciences*, 35(2): 115-125.
- Culina, S., Lalanne, A. I., Afonso, G., Cerosaletti, K., Pinto, S., Sebastiani, G. and ImMaDiab Study Group. 2018. Islet-reactive CD8⁺ T cell frequencies in the pancreas, but not in blood, distinguish type 1 diabetic patients from healthy donors. *Science immunology*, 3(20): eaao4013.
- Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J. and Hamman, R. F. 2014. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, 311(17): 1778-1786.
- Dakroury, Y., Butler, A. E., Dargham, S. R., Latif, A., Robay, A., Crystal, R. G. and Atkin, S. L. 2020. Association of differing qatari genotypes with Vitamin D metabolites. *International Journal of Endocrinology*, 2020(1): 7831590.
- Daneman, D. 2006. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513): 847-858.
- De Fronzo, R. A., Bonadonna, R. C. and Ferrannini, E. (1997). Pathogenesis of NIDDM, *International Text book of Diabetes mellitus*. Alberti K, Zimmet P, DeFronzo. Rev., 8: 98
- DeFronzo, R. A. and Ferrannini, E. 2015. Insulin actions in vivo: glucose metabolism. *International textbook of diabetes mellitus*, 2(1): 211-233.

- Della Manna, T., Setian, N., Savoldelli, R. D., Guedes, D. R., Kuperman, H., Menezes Filho, H. C. and Damiani, D. 2016. Diabetes mellitus in childhood: an emerging condition in the 21st century. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62(6): 594-601.
- Demir, A. K., Şahin, Ş., Kaya, S. U., Bütün, İ., Çıtıl, R., Önder, Y. and Kutlutürk, F. 2020. Prevalence of insulin resistance and identifying HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in the Middle Black Sea region of Turkey. *African Health Sciences*, 20(1): 277-286.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, DCCTRG. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*, 329(14): 977-986.
- Divanoglou, N., Komninou, D., Stea, E. A., Argiriou, A., Papatzikas, G., Tsakalof, A. and Petridou, E. 2021. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with serum vitamin D levels in a Greek rural population (Velesino Study). *Lifestyle Genomics*, 14(3): 81-90.
- Dorrington, M. G. and Fraser, I. D. 2019. NF- κ B signaling in macrophages: dynamics, crosstalk, and signal integration. *Frontiers in immunology*, 10, 705.
- El-Maksoud, M. A. N., Abulsoud, A., Abulsoud, M. and Elshaer, S. 2022. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporotic fractures among type II diabetic Egyptian females. *Azhar International Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*, 2(1): 12-19.
- Engin, A. B. 2017. What is lipotoxicity?. *Obesity and lipotoxicity*, 9: 197-220.
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. (1999). Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes care*, 22(1): 99.
- Esposito, S., Toni, G., Tascini, G., Santi, E., Berioli, M. G. and Principi, N. 2019. Environmental factors associated with type 1 diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 10, 592.
- Ferrara-Cook, C., Geyer, S. M., Evans-Molina, C., Libman, I. M., Becker, D. J., Gitelman, S. E. and Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. 2020. Excess BMI

- accelerates islet autoimmunity in older children and adolescents. *Diabetes Care*, 43(3): 580-587.
- FosterNicole, C., BeckRoy, W., MillerKellee, M., ClementsMark, A., RickelsMichael, R., DiMeglioLinda, A. and GargSatish, K. 2019. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes technology and therapeutics*.
- Gabbay, M. A., Sato, M. N., Finazzo, C., Duarte, A. J. and Dib, S. A. 2012. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 166(7): 601-607.
- Gao, Y., Wu, X., Fu, Q., Li, Y., Yang, T. and Tang, W. 2015. The Relationship between Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Insulin Sensitivity and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2015(1): 636891.
- Ghavam, S., Ahmadi, M. R. H., Panah, A. D. and Kazeminezhad, B. 2018. Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. *Journal of family medicine and primary care*, 7(6): 1314-1318.
- Giugliano, D. (1982). Glycosylated haemoglobin and reticulocyte count in diabetes. *Diabetologia*, 22(3): 223-223.
- Green, A., Hede, S. M., Patterson, C. C., Wild, S. H., Imperatore, G., Roglic, G. and Beran, D. 2021. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*, 64, 2741-2750.
- Gregory, G. A., Robinson, T. I., Linklater, S. E., Wang, F., Colagiuri, S., de Beaufort, C. and Ogle, G. D. 2022. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The lancet Diabetes and endocrinology*, 10(10): 741-760.
- Hamza, A. A., Hussein, M. K. and Ahmed, A. A. 2020. Relation Between Visfatin, Body Mass Index with Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Iraqi Patients. *Thi-Qar Medical Journal*, 20(2): 98.
- Hariharan, R., Odjidja, E. N., Scott, D., Shivappa, N., Hébert, J. R., Hodge, A. and de Courten, B. 2022. The dietary inflammatory index, obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular risk factors and diseases. *Obesity Reviews*, 23(1): e13349.

- Harris, M. I. (1993). Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes care*, 16(4): 642-652.
- Hoey, H., Aanstoot, H., Chiarelli, F., Daneman, D., Danne, T., Dorchy, H., Fitzgerald, M., Garandeau, P., Greene, S., Holl, R. and Hougaard, P. 2001. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 24(11): 1923-1928.
- Holt, R. I., DeVries, J. H., Hess-Fischl, A., Hirsch, I. B., Kirkman, M. S., Klupa, T. and Peters, A. L. 2021. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 44(11): 2589-2625.
- Hurst, E. A., Homer, N. Z. and Mellanby, R. J. 2020. Vitamin D metabolism and profiling in veterinary species. *Metabolites*, 10(9): 371.
- Hutchinson, M. S., Figenschau, Y., Njølstad, I., Schirmer, H. and Jorde, R. 2011. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with glycated haemoglobin (HbA1c). The Tromsø Study. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 71(5): 399-406.
- Ilonen, J., Lempainen, J. and Veijola, R. 2019. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(11): 635-650.
- Imani, D., Razi, B., Motallebnezhad, M. and Rezaei, R. 2019. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): an updated meta-analysis. *BMC neurology*, 19, 1-17.
- Ingersoll, G. M. and Marrero, D. G. (1991). A modified quality-of-life measure for youths: psychometric properties. *The Diabetes Educator*, 17(2): 114-118.
- Jabeen, F., Rizvi, H. A., Aziz, F. and Wasti, A. Z. 2013. Hyperglycemic induced variations in Hematological Indices in Type 2 Diabetics. *International Journal of Advanced Research*, 1(8): 322-334.
- Jana, S., Benito, M. A. and Stefan, K. 2021. Type1 Diabetes and the HLA region :Genetic Association Besides Classical HLAII Genes . *Frontiers in Genetics*, 12: 66-80.
- Juan-Salvadores, P., Jiménez Díaz, V. A., Iglesia Carreño, C., Guitián González, A., Veiga, C., Martínez Reglero, C. and Iñiguez Romo, A. 2022. Coronary artery

- disease in very young patients: analysis of risk factors and long-term follow-up. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 9(3): 82.
- Kazemian, E., Amouzegar, A., Akbari, M. E., Moradi, N., Gharibzadeh, S., Jamshidi-Naeini, Y. and Davoodi, S. H. 2019. Vitamin D receptor gene polymorphisms affecting changes in visceral fat, waist circumference and lipid profile in breast cancer survivors supplemented with vitamin D3. *Lipids in health and disease*, 18: 1-10.
- Khan, A., Khan, S., Aman, A., Ali, Y., Jamal, M., Rahman, B. and Shah, A. A. 2019. Association of gene variant (rs1544410) with type 2 diabetes in a Pakistani cohort. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 22(2): 59-64.
- Khan, H., Lasker, S. S. and Chowdhury, T. A. 2008. Prevalence and reasons for insulin refusal in Bangladeshi patients with poorly controlled Type 2 diabetes in East London. *Diabetic Medicine*, 25(9): 1108-1111.
- Kiani, A., Mohamadi-Nori, E., Vaisi-Raygani, A., Tanhapour, M., Elahi-Rad, S., Bahrehmand, F. and Pourmotabbed, T. 2019. Vitamin D-binding protein and vitamin D receptor genotypes and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with development of aortic and mitral valve calcification and coronary artery diseases. *Molecular biology reports*, 46, 5225-5236.
- Kilpatrick, E., Rigby, A. and Atkin, S. 2009. The Diabetes Control and Complications Trial: The gift that keeps giving. *Nature Reviews: Endocrinology*, 5(10): 537-545
- Kim, M. K., Baek, K. H., Lim, D. J., Kim, Y. K., Kang, M. I., Lee, K. W. and Song, K. H. 2010. Erythropoietin response to anemia and its association with autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without advanced renal failure. *Journal of Diabetes and its Complications*, 24(2): 90-95.
- Klop, B., Elte, J. W. F. and Castro Cabezas, M. 2013. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4): 1218-1240.
- Korpos, É., Kadri, N., Loismann, S., Findeisen, C. R., Arfuso, F., Burke, G. W. and Sorokin, L. 2021. Identification and characterisation of tertiary lymphoid organs in human type 1 diabetes. *Diabetologia*, 64: 1626-1641.
- Kostoglou-Athanassiou, I., Athanassiou, P., Gkountouvas, A. and Kaldrymides, P. 2013. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 4(4): 122-128.

- Kothari, R. and Bokariya, P. 2012. A comparative study of haematological parameters in type 1 diabetes mellitus patients and healthy young adolescents. *Int J Biol Med Res*, 3(4): 2429-2432.
- Kotwal, A., Haddox, C., Block, M. and Kudva, Y. C. 2019. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 7(1): e000591.
- Kumar, C. R. 1992. *Basic Pathology*, Prism PVT. Limited Bangalore, 5(22): 569-587.
- Lammert, E. and Zeeb, M. 2014. *Metabolism of Human Diseases: Organ Physiology and Pathophysiology*. New York: Springer, 9: 43.
- Larkin, M. E., Capasso, V. A., Chen, C. L., Mahoney, E. K., Hazard, B., Cagliero, E. and Nathan, D. M. 2008. Measuring psychological insulin resistance. *The Diabetes Educator*, 34(3): 511-517.
- Lavens, A., Nobels, F., De Block, C., Oriot, P., Verhaegen, A., Chao, S. and Belgian Group of Experts IQED and IQECAD. 2021. Effect of an integrated, multidisciplinary nationwide approach to type 1 diabetes care on metabolic outcomes: an observational real-world study. *Diabetes technology and therapeutics*, 23(8): 565-576.
- Leete, P., Oram, R. A., McDonald, T. J., Shields, B. M., Ziller, C., TIGI study team Bart O. Roep Timothy I. Tree Kashyap Patel Suzy Hammersley Robert Bolt Anita V. Hill, and Morgan, N. G. 2020. Studies of insulin and proinsulin in pancreas and serum support the existence of aetiopathological endotypes of type 1 diabetes associated with age at diagnosis. *Diabetologia*, 63: 1258-1267.
- Leslie, R. D., Evans-Molina, C., Freund-Brown, J., Buzzetti, R., Dabelea, D., Gillespie, K. M. and Dunne, J. L. 2021. Adult-onset type 1 diabetes: current understanding and challenges. *Diabetes Care*, 44(11): 2449-2456.
- Levitsky, L. L., Misra, M., Wolfsdorf, J. and Hoppin, A. G. 2007. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Up to date*, 17(1): 87.
- Levy-Marchal, C., Patterson, C. and Green, A. 2001. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: The EURODIAB study. *Diabetologia*, 44(3): 75-80.

- Lind, M., Svensson, A., Kosiborod, M., Gudbjörnsdottir, S., Pivodic, A., Wedel, H., Dahlqvist, S., Clements, M. and Rosengren, A. 2014. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 371(21): 1972-1982.
- Liu, Y., Guo, X., Huang, S. Y., Gong, L., Cui, J. H., Shen, H. W. and He, X. F. 2021. Evaluation of association studies and a systematic review and meta-analysis of VDR polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk. *Medicine*, 100(28): e25934.
- Ma, L., Wang, S., Chen, H., Cui, L., Liu, X., Yang, H. and Tian, H. 2020. Diminished 25-OH vitamin D3 levels and vitamin D receptor variants are associated with susceptibility to type 2 diabetes with coronary artery diseases. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(4): e23137.
- Maahs, D. M., Wadwa, R. P., McFann, K., Nadeau, K., Williams, M. R., Eckel, R. H. and Klingensmith, G. J. 2007. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*, 150(2): 146-150.
- Maellaro, E., Leoncini, S., Moretti, D., Del Bello, B., Tanganelli, I., De Felice, C. and Ciccoli, L. 2013. Erythrocyte caspase-3 activation and oxidative imbalance in erythrocytes and in plasma of type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, 50: 489-495.
- Malecki, M. T. and Klupa, T. 2005. Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. *Pharmacological reports*, 57: 20.
- Mathieu, C., van Etten, E., Decallonne, B., Guilietti, A., Gysemans, C., Bouillon, R. and Overbergh, L. 2004. Vitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 89: 449-452.
- Maulood, K.S. 2021. Estimation of vitamin D receptor gene polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus patients in Erbil city. *Mol. Biol.*, 67(3): 76-85.
- Mobasseri, M., Shirmohammadi, M., Amiri, T., Vahed, N., Fard, H. H. and Ghajazadeh, M. 2020. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health promotion perspectives*, 10(2): 98.
- Muhammed, N. H., Hassan, B. A. R., Othman, N., Karuppannan, M., Abdulaziz, N. B., Mohammed, A. H. and Othman, G. 2022. Prevalence of vitamin D deficiency

- between type 2 diabetes mellitus patients and non-diabetics in the Arab Gulf. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 7(33): 647-657.
- Nathan, D., Zinman, B., Cleary, P., Backlund, J., Genuth, S., Miller, R. and Orchard, T. 2009. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Archives of Internal Medicine*, 169(14): 1307-1316.
- Nederstigt, C., Uitbeijerse, B. S., Janssen, L. G. M., Corssmit, E. P. M., de Koning, E. J. P. and Dekkers, O. M. 2019. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*, 180(2): 135-144.
- Norman, A. W., Frankel, B. J., Heldt, A. M. and Grodsky, G. M. (1980). Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*, 209(4458): 823-825.
- Ong, L. T., Booth, D. R. and Parnell, G. P. 2020. Vitamin D and its effects on DNA methylation in development, aging, and disease. *Molecular Nutrition and Food Research*, 64(23): 2000437.
- Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P., Saeedi, P., Dahlquist, G., Soltesz, G. and Ogle, G. D. 2019. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107842.
- Peterson, C. A., Tosh, A. K. and Belenchia, A. M. 2014. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 5(6): 166-189.
- Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B. and Dawson-Hughes, B. 2007. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(6): 2017-2029.
- Polonsky, W. H., Fisher, L., Guzman, S., Villa-Caballero, L. and Edelman, S. V. 2005. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes care*, 28(10): 2543-2545.

- Pretorius, E., du Plooy, J. N. and Bester, J. 2016. A comprehensive review on eryptosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 39(5): 1977-2000.
- Qadri, S. M., Bissinger, R., Solh, Z. and Oldenburg, P. A. 2017. Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho) physiological implications of programmed cell death of erythrocytes. *Blood reviews*, 31(6): 349-361.
- Quesada-Masachs, E., Zilberman, S., Rajendran, S., Chu, T., McArdle, S., Kiosses, W. B. and von Herrath, M. 2022. Upregulation of HLA class II in pancreatic beta cells from organ donors with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 1-15.
- Rahma, S., Rashid, J. A. and Farage, A. H. 2006. The significance of lipid abnormalities in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Iraqi Postgrad Med. J.*, 5: 289-94.
- Ramos-Rodríguez, M., Raurell-Vila, H., Colli, M. L., Alvelos, M. I., Subirana-Granés, M., Juan-Mateu, J. and Pasquali, L. 2019. The impact of proinflammatory cytokines on the β -cell regulatory landscape provides insights into the genetics of type 1 diabetes. *Nature genetics*, 51(11): 1588-1595.
- Raushanara, A., Afrose, A., Sharmin, S., Rezwana, R., Rahman, M. R. and Neelotpol, S. 2022. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 153, 113285.
- Riachy, R., Vandewalle, B., Moerman, E., Belaich, S., Lukowiak, B., Gmyr, V. and Pattou, F. 2006. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis*, 11: 151-159.
- Robertson, C. C., Inshaw, J. R., Onengut-Gumuscu, S., Chen, W. M., Santa Cruz, D. F., Yang, H. and Rich, S. S. 2021. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nature genetics*, 53(7): 962-971.
- Ross, I. and Wilson, G. 2010. *Anatomy and Pathophysiology in Health and Illness*. Churchill Livingstone Elsevier, 11: 227-229.

- Ruiz, P. L., Chen, L., Morton, J. I., Salim, A., Carstensen, B., Gregg, E. W. and Magliano, D. J. 2022. Mortality trends in type 1 diabetes: a multicountry analysis of six population-based cohorts. *Diabetologia*, 65(6): 964-972.
- Ruiz-Ballesteros, A. I., Meza-Meza, M. R., Vizmanos-Lamotte, B., Parra-Rojas, I. and de la Cruz-Mosso, U. 2020. Association of vitamin D metabolism gene polymorphisms with autoimmunity: evidence in population genetic studies. *International journal of molecular sciences*, 21(24): 9626.
- Saheb Sharif-Askari, F., Saheb Sharif-Askari, N., Halwani, R., Abusnana, S., Hamoudi, R. and Sulaiman, N. 2020. Low vitamin D serum level is associated with HDL-C dyslipidemia and increased serum thrombomodulin levels of insulin-resistant individuals. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 5(11): 1599-1607.
- Seshadri, K. G., Tamilselvan, B. and Rajendran, A. 2011. Role of vitamin D in diabetes. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 1(2): 47-56.
- Shafie, A., El Askary, A., Almeahmadi, M., Allam, H. H., Elsayyad, L. K., Hassan, A. F. and Gharib, A. F. 2022. Association of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genetic variants with coronary artery disease in type 2 diabetic Saudi patients. *in vivo*, 36(3): 1444-1452.
- Shahmoradi, A., Ghaderi, K., Aghaei, A. and Azarnezhad, A. 2021. Associations of vitamin D receptor rs1544410 polymorphism with type 1 diabetes mellitus risk: Systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*, 30: 100973.
- Sharp, S. A., Rich, S. S., Wood, A. R., Jones, S. E., Beaumont, R. N., Harrison, J. W. and Oram, R. A. 2019. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes care*, 42(2): 200-207.
- Shaw, E., Sicree, A. and Zimmet, Z. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 87: 4-14.
- Shi, X. Y., Huang, A. P., Xie, D. W. and Yu, X. L. 2019. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC medical genetics*, 20, 1-11.
- Skinner, A. C., Perrin, E. M., Moss, L. A. and Skelton, J. A. 2015. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 373(14): 1307-1317.

- Tchernof, A. and Després, J. P. 2013. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological reviews*.
- Thomas, N. J., Jones, S. E., Weedon, M. N., Shields, B. M., Oram, R. A. and Hattersley, A. T. 2018. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(2): 122-129.
- Uko, E. K., Erhabor, O., Isaac, I. Z., Abdulrahman, Y.1., Adias, T. C., Sani, Y., Shehu, R. S., Liman, H. M., Dalltu, M. and K.andMainasara, A. S. 2013. Some Haematological Parameters in Patients with Type-1 Diabetes in Sokoto, North Western Nigeria. *J Blood Lymph*, 3(1): 1-4.
- Van Belle, T., Coppieters, K. and von Herrath, M. 2011. Type 1 diabetes: Etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological Reviews*, 91(1): 79-118.
- Verge, C. F., Gianani, R., Kawasaki, E., Yu, L., Pietropaolo, M. and Jackson, R. A. 2016. Predicting type I diabetes in first– degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2autoantibodies *Diabetes. Elsaveir*, 45: 926-933.
- Walid, H. 2010. Lipid Profile and Insulin Resistance in Patients with Type-II Diabetes Mellitus. *Iraqi National Journal of Nursing Specialties*, 23(2): 101-106.
- Wang, Z. S., Song, Z. C., Bai, J. H., Li, F., Wu, T., Qi, J. and Hu, J. 2013. Red blood cell count as an indicator of microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management*, 237-243.
- Weissberg-Benchell, J. and Antisdel, J. 2000. Balancing development needs and intensive management in adolescents. *Diabetes Spectrum*, 13(2): 88-94.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. and King, H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 27(5): 1047-1053.
- Wiles, A. T., Powell, R., Michel, C. R., Scott Beard, K., Hohenstein, A., Bradley, B. and Delong, T. 2018. Identification of hybrid insulin peptides (HIPs) in mouse and human islets by mass spectrometry. *Journal of proteome research*, 18(3): 814-825.

- Wiltshire, E. J., Hirte, C. and Couper, J. J. 2003. Dietary fats do not contribute to hyperlipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 26(5): 1356-1361.
- Wong, S., Lee, J., Ko, Y., Chong, M. F., Lam, C. K. and Tang, W. E. 2011. Perceptions of insulin therapy amongst Asian patients with diabetes in Singapore. *Diabetic medicine*, 28(2): 206-211.
- Xiao, C., Dash, S., Morgantini, C., Hegele, R. A. and Lewis, G. F. 2016. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes*, 65(7): 1767-1778.
- Zahid, E. M. and AL-Jammali, S. M. J. 2013. A comparison of Erythropoietin hormone level at male diabetic patients with and without nephropathy. *kufa Journal for Nursing sciences*, 3(3): 232-244.
- Zaki, M. 2023. Association Between Gene Polymorphisms of Inflammatory Cytokines and Vitamin D Receptor Gene with the Risk of Insulin Resistance and Dyslipidemia in Type 2 Diabetic Patients. *Nanobioletters*, 12(1): 26.
- Zammit, W. and Grey, T. 2014. Emerging roles for A20 in islet biology and pathology. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 8(9): 141-162.
- Zayed, H., Ouhtit, A. and El Bekay, R. 2016. An Arab registry for type 1 diabetes: global benefits for type 1 diabetes patients. *Current Medical Research and Opinion*, 32(10): 1681-1684.
- Zhou, H., Xu, X., Yan, W., Zou, X., Wu, L., Luo, X. and LATENT-NHC Study Team. 2020. Prevalence of autism spectrum disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years. *Neuroscience Bulletin*, 36: 961-971.
- Zulkarnain, A. K. and Tahir, A. 2011. Psychological insulin resistance (PIR) among type 2 diabetes patients at public health clinics in federal territory of Malaysia. *IIUM Medical Journal Malaysia*, 10(2): 87.

