

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
EĞİTİM SORUMLUSU. UZM. DR. İSMAİL EKİZOĞLU**

(UZMANLIK TEZİ)

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR İLE PLAZMA
VİTAMİN D DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. HANDE ATALAY

**TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. BANU BÖYÜK**

İÇ HASTALIKLARI

İSTANBUL-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım Dahiliye Klinik Şefi Sn İsmail Ekizoğlu'na,

Eğitim sürem boyunca her konuda anlayış, destek ve bilgilerini esirgemeyen tez koordinatörüm Sn. Uzm. Dr. Banu Böyük'e, bilgi ve tecrübeleri ile mesleki gelişimime katkılar sağlayan Sn Uzm. Dr. Aslan Çelebi'ye,

İhtisas sürem boyunca eğitimimde emekleri olan Sn Uzm. Dr. Erhan Sayalı, Sn Uzm Dr Osman Maviş, Sn Uzm Dr Rahime Özgür Burhanova'ya ,asistanlığım süresince birlikte dayanışma içerisinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşirelere ve hastane personeline,

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Mehmet Akif Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve Yedikule Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniklerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarıma Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini ve yardımlarını her zaman yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşime, Tüm bu yoğun süreçte desteğini ve yardımı esirgemeyen çok değerli eşim Cüneyt Atalay'a,

Ve varlığıyla hayatıma renk ve anlam katan canım oğlum Ahmet Efe Atalay'a, Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER	İİİ
TABLolar LİSTESİ.....	İV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
6. ÖZET	53
7. KAYNAKLAR	54

TABLolar LISTESi

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 2: Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflaması

Tablo 3: Serum 25 (OH)D₃ düzeyine göre vitamin D durumu

Tablo 4: Gruplar arası tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 5: DM olguların sigara öyküsü ve ilaç kullanımlarına göre dağılımı

Tablo 6: DM olgularının komplikasyonlara göre dağılımı

Tablo 7: Serum 25-OHD Vit D düzeyleri dağılımı

Tablo 8: Gruplar arasında klinik verilerin değerlendirilmesi

Tablo 9: DM grubunda D vitamini ile diğer parametrelerin ilişkisi

Tablo 10: Komplikasyonlara Vit D nin etkisi

Tablo 11: Sigara kullanımına göre vitamin D nin değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Komplikasyon sıklığının dağılımı.



SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ

TURDEP	: Türkiye diyabet,hipertansiyon,obezite ve endokrinolojij hastalıklar Prevalans çalışması
VDRs	: Vitamin D reseptörü
25(OH)D	: 25 hidroksi vitamin D
DM	: Diabetes mellitus
TÜİK	: Türkiye istatistik kurumu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
DSO	: Dünya sağlık örgütü
IDF	: International diabetes federation
TEKHARF	:Türk erişkinlerinde Kalp hastalıkları ve risk faktörleri
ADA	: American diabetes association
EASD	:European association for diabetes
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry
APG	: Açlık plazma glukozu
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
IGT	: impaired glucose tolerance
HNF-1α	: Hepatosit nükleer faktör-1 α
MODY1-10	: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10)
HNF-4 α	: Hepatosit nükleer faktör-4 α
IPF-1	: İnsülin promotör faktör-1,
HNF-1β	: Hepatosit nükleer faktör-1 β
NeuroD1	: Nörojenik diferansiyasyon 1
BLK	: Beta lenfosit-spesifik kinaz
DNA	: Deoksi-ribonükleik asit
HIV	: İnsan immun eksiklik virusu,
DIDMOAD	: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)
KLF11	: Kruppel like factor 11
CEL	: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase)
PAX4	: Paired box4
ABCC8	: ATP-binding cassette C8
KCNJ11	: Potassium inwardly-rectifying channel J11
INS	: İnsülin.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), beta hücrelerinden salgılanan insülin miktarında azalma (ya da insülin yokluğu), ya da periferik dokuda insüline duyarsızlık nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Gelişen teknoloji, sedanter yaşam ve obezitenin yaygınlaşması, hastalığın tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur. 2000 yılında 151 milyon olan dünyadaki diyabetli sayısının 2025 yılında 2 katına çıkarak yaklaşık olarak 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1,2). Türkiye’ de ise diyabet epidemiyolojisi üzerine yapılan en kapsamlı çalışma olan TURDEP 2 verilerine göre, TURDEP 1 ile kıyaslandığında, prevalans artış hızı diyabet için %90, IGT için % 106 saptandı (3).TURDEP 2’ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7’ye ulaştığı görülmüştür.(3).

Diyabetin önemi sadece kan şeker düzeyinde yüksekliğe bağlı olarak yol açtığı akut dönem komplikasyonlardan daha da önemli olarak uzun dönemde hastalarda birçok organ sisteminde yol açabildiği, çoğu başarılı bir tedavi ile önlenilecek olan komplikasyonlarında yatmaktadır. Diyabet kronik dönemde en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla kardiyovasküler olay riski vardır (4). Vasküler komplikasyonlar mikro veya makroanjyopati şeklinde olabilir. Retinal ve renal mikroanjyopati diyabetik retinopati ve diyabetik nefropatide, vaso nervorumların mikroanjyopatisi ise diyabetik nöropatide önemli rol oynar. Diyabetik hastalardaki makroanjyopati aterosklerozun ileri bir şekli olup, koroner, karotis ve periferik arterleri etkileyerek miyokard enfarktüsü riskini artırır, inme ve diyabetik ayak gelişimine neden olur(5-8).

Vitamin D kalsitropik etkilerinin yanı sıra, endokrin, otokrin ve parakrin etkileri de olan ve gen ekspresyon regülasyonu, hücre farklılaşması ve çoğalmasında da rol oynadığı bilinen bir hormondur(9,10).Beyin, prostat, meme, kolon, pankreatik doku ve immün hücreler VDRs taşımaktadır(11-13). Birçok çalışmada pankreas β hücresinin fizyolojik fonksiyonu ile vitamin D ilişkili bulunmuştur. β hücrelerinde VDRs bulunmaktadır ve pankreas dokusundan insülinle beraber 1α hidroksilaz da salgılanmaktadır(14). İnsülin sekresyonu kalsiyum bağımlıdır(15) ve vitamin D eksikliğinin glukoz aracılı insülin salınımını bozacağı belirtilmektedir(16).

Çalışmamızın amacı tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalarda vitamin D hipovitaminoz prevalansını araştırmak ve böylelikle diyabetin klinik özellikleri ile serum 25(OH)D konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Tanımı

Diabetes Mellitus (DM), genetik ve immün yapının neden olduğu bir seri patolojik olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, mutlak veya göreceli azlığı veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluğa yol açan, hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan, kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır (17).

Diyabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklikler oluşur. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Ancak bugün aslı sorun uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır (18).

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre 2007 yılı itibarı ile dünyada 220 milyon diyabetli yaşadığı ve önlem alınmazsa 2030 yılına gelindiğinde, bu sayının iki katına çıkacağı bildirilmiştir(19). 2010 itibarı ile tüm dünyada erişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabet prevalansı %6,6'dır ve 2030 yılında %18 artış ile bu değerin %7,8 olacağı öngörülmektedir. Diyabet Atlası'nda farklı ülkeler ve bölgelerdeki diyabet prevalanslarını karşılaştırmak için dünya nüfusunun standart yaş grubu dağılımına göre de hesaplamalar yapılmıştır. Buna göre 2010 yılı standardize diyabet prevalansı %6,4 iken 2030 yılında yaklaşık olarak %20 artış ile %7,7'ye ulaşacaktır. Sayısal olarak söylemek gerekirse şimdilerde 285 milyon olan diyabetli nüfusun yirmi yıl sonra 438 milyona ulaşması beklenmektedir (20). Diyabet prevalansındaki artış, nüfus artış hızı ve ortalama yaşam süresinin uzaması sonucunda yaşlanmaya ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucunda obezite ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlanmaktadır (21,22).

1997-1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEPI)' nin sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 bulunmuştur (23). TURDEPI

çalışmasında 20 yaşından itibaren 5'erli yaş dilimlerindeki diyabet ve BGT prevalansı Şekil 1'de görülmektedir. Bu oranlara dayanarak Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2007 yılı nüfus rakamlarına göre ülkemizde 2.85 milyonun üzerinde tip 2 diyabetli ve 2.6 milyon civarında BGT'linin yaşadığı hesaplanmaktadır. Çalışma, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını ortaya koymuştur. Çalışmada diyabetin kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık olduğu, ayrıca diyabet riskinin yaşlanma, obezite, hipertansiyon, ailede diyabet varlığı, eğitimsizlik, gelir düzeyi ve alışkanlıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. TURDEP-I sonuçları, DSO ve IDF tahminleri ile birlikte değerlendirildiğinde ülkemizde diyabet prevalansının artacağı düşünülmektedir (20,24).

TURDEP-II Çalışması'nın saha araştırması Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanmış ve çalışmaya rastgele seçilip davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi katılmıştır. Bu çalışma, 1997-98 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde planlanmış olup aynı yöntem kullanılarak aynı merkezlerde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk değerlendirmelerine göre; TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte erişkin nüfusumuzun yaş ortalaması 4 yıl artmıştır.

Ortalama kadın ve erkek boyu 1'er cm artmış; kadınlarda ağırlık 6 kg, bel çevresi 6 cm, kalça çevresi 7cm; erkeklerde ise ağırlık 8 kg, bel çevresi 7 cm, kalça çevresi 2 cm artmıştır. TURDEP-II'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Daha önceki çalışmanın aksine kentlerde diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır. Bilinen diyabet ve yeni diyabet oranları birbirine yakındır (%55 ve %45). Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlardan hafifçe daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir (25).

TEKHARF Çalışmasının 1997/98 taramasından 2004/05 yıllarına kadar izlenen kohortuna dair 2009'da yayınlanan verilerine göre, Türkiye'de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansı %11,3 olarak tahmin edilmiş ve bunun 3,3 milyon kişiye karşılık geldiği hesaplanmıştır. Cinsiyetler arasında anlamlı bir prevalans farkı olmadığı görülmüştür (p=0,9). En yüksek prevalans % 22 ile 65-74 yaş grubunda bulunmuştur. Diyabet sıklığının coğrafi dağılımı incelendiğinde ise diyabetin %6,1 ile Doğu Anadolu'da ve %6,6 ile Marmara'da en düşük, %10 ile Karadeniz'de ve %17 ile

Güneydoğu'da en yüksek oranlarda görüldüğü bulunmuştur. Aynı çalışma, ülkemizde 4,1 milyon prediyabetli (bozulmuş açlık glukozu ve/ veya glukoz intoleransı) olduğunu öne sürmektedir.

TEKHARF Çalışması 2009'a göre ülkemizde diyabetin artış hızı %6,7 olup bu, diyabetli popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir. Bu da yılda 350 bin yeni diyabetli olarak hesaplanmaktadır. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) insidansı erkek için % 8, kadın için % 11,9; yılda 340 bin kişi olarak hesaplanmıştır. Diyabetin ilk gelişme ortalama yaşı olarak ise $52,8 \pm 11$ yıl bulunmuştur (26).

Diabetes Mellitus'un Tanısı

Dünyada yaygın olarak kullanılan DM tanı kriterleri ADA tarafından belirlenmiştir. Buna göre DM'nin en basit tanısı açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/dl' nin üzerinde olması ve poliüri, polidipsi, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların varlığı, ayrıca 75gr OGTT sırasında 2. saat venöz plazma glisemisinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ile diyabet tanısı konur(Tablo-1).

WHO, 28-30 Mart 2009 tarihleri arasında yapılan Uzmanlar Komitesi Toplantısı'nda alınan kararlara dayanarak 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermektedir. ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HgbA1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar $A1C \geq 6.5$ (≥ 48 mmol/mol) ile birlikte $APG \geq 126$ mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir(27).

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	AŞIKAR DM	İZOLE IFG**	İZOLE İGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (>8saat açlık)	≥126mg/dl	100-125mg/dl	<100mg/dl	100-125mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75gr glukoz)	≥200mg/dl	<140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	-
Rastgele PG	≥200mg/dl+Diyabet semptonları	-	-	-	-
A1C***	≥%6,5 (≥48mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46mmol/mol)
*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG' ve 'IFG+IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.** 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110mg/dl ve IFG 110-125mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. *** Standardize metotlarla ölçülmelidir.					

PREDİYABET

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan IGT ve IFG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. Tablo-1.1'den görüleceği üzere, 'İzole IFG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole IGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine IFG + IGT' olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder(28).

ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ(OGTT)

Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması gerekir. Bunun için 75 gram glukozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde olması tanı koydurur.

Risk Grupları: Aşağıdaki durumlarda diyabet riski yüksektir. Bu durumlarda APG normal sınırlarda olsa bile OGTT yapılması önerilmektedir. Risk gruplarına dahil kişilerin daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık aralıklarla araştırılması gereklidir (28,29).

- Sedanter yaşam sürmek
- Obezite (özellikle santral tipte)
- Birinci derece akrabalarda diyabet varlığı
- İri bebek doğurma ya da GDM öyküsü
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ya da hipertansiyon tedavisi)
- Dislipidemi (HDL-kolesterol < 35 mg/dl ve/veya trigliserid > 250 mg/dl)
- Polikistik over sendromu
- Önceki testlerde BAG veya BGT saptanması
- Ağır insülin direnci ile seyreden sağlık sorunlarının varlığı (örn. akantozis nigrikans)
- Erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Atipik antipsikotik ilaç kullanma
- Şizofreni öyküsü bulunan kişiler

Diabetes Mellitus'ta Yeni Tanı Yöntemleri:

Bunlar başlıca 4 gruptur.

1. İmmunolojik testler: Preklinik dönemde tip 1 diyabetin teşhisinde değerlidirler (30,31). Tip 1 diyabette rutin olarak otoantikörlerin ölçülmesine gerek yoktur. LADA gibi otoimmün diyabet formlarının belirlenmesinde yararlanılabilir.

- Adacık hücresi stoplazmik antikoru (islet cell antibody: ICA)
- İnsülin otoantikoru (insulin auto antibody: IAA)
- Glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (Anti-GAD)
- Anti-tirozin fosfataz ve anti-fogrin antikörleri (IA2 ve IA2- β)

2. Periferik insülin direncini belirleyen testler:

- Kan insülin, glikoz ve C-peptid oranları: C-peptid düzeyi, pankreas β -hücre (endojen insülin) rezervini yansıtır. Tip 1 diyabette rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. LADA gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 diyabetten ayrılmasında ve insülin tedavisine geçilecek tip 2 diyabet olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarılmış C-peptid düzeyleri ölçülebilir. Ancak aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas β -hücrelerine etkisi nedeniyle C-peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir. Ayrıca periferik insülin direnci belirlenmesinde kullanılır(30,31)

- Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)
- Minimal model
- İnsülin tolerans testi (ITT)

- İnsülin supresyon testi (IST)
- Homeostasis model assesment (HOMA)
- Continiuos infusion of glucose with model assesment

3. Beta hücre stimölasyon testleri:

- İntravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT)
- Glukagon testi
- Standart mixt meal ile C peptid uyarı testi
- Hiperglisemik klemp testi

4. Diğer testler:

- Kapiller bazal membran kalınlığının ölçümü
- Glukoz taşıyıcılarının ölçümü
- Amylin (İslet Amiloid Polipeptid - IAPP) ölçümü

DİABETES MELLİTUS SINIFLAMASI

Tablo-2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir(28).

Tablo-2. Diabetes Mellitus etyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı vardır)	
A. Immün aracılıklı	
B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.	
III. Gestasyonel Diabetes Mellitus(GDM)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β hücre fonksiyonlarının genetik defekti(monogenetik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α, (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY-4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY-5) • 2. Kromozom, ,NeuroD1 (MODY-6) • 2. Kromozom, KLF11, (MODY-7) • 9. Kromozom, CEL (MODY-8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY-9) • 11. Kromozom, INS (MODY-10) • 8. Kromozom, BLK (MODY-11) • Mitokondrial DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson- Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreas ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalküloz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik Fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing Sendromu • Feokromasitoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaçlar ve kimyasal ajanlar • Atipik antipsikotikler • Antiviral ajanlar • B adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-interferon • Nikotik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri(post transplant diyabet) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti-insülin reseptör antikorları • 'Stiff-man' sendromu • Diğerleri G. Diyabetler ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik Distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital Rubella • Sitomegalovirüs • Koksaki B • Diğerleri(adenovirüs,kabakulak)

Tip 1 Diabetes Mellitus

***İmmün Kaynaklı Diyabet; Pankreas beta hücrelerinin selüler kaynaklı otoimmün yıkımı sonucunda gelişir(32). İmmün hasarın belirleyicileri adacık hücre antikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 Beta otoantikorlarıdır(33,34). Bu otoantikorların bir veya birkaçı, açlık hiperglisemisi ilk olarak saptandığında % 85-90 hastada mevcuttur. Hastalığın DQA ve DQB genleri ile bağlantılı olarak kuvvetli HLA ilişkisi vardır (35,36). Bu HLA-DR/DQ alelleri hastalığa predispozan veya koruyucu olabilir.

İmmün kaynaklı diyabet sıklıkla çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıksa da her yaşta başlayabilir. Beta hücre harabiyetinin hızı değişken olup özellikle yenidoğan ve çocuklarda hızlı, yetişkinlerde ise yavaştır(37). Bazı hastalar ilk belirti olarak ketoasidozla başvururlar, diğerlerinde ise infeksiyon veya diğer stres durumlarında hızla ciddi hiperglisemi ve/veya ketoasidoza dönüşebilen orta derecede açlık hiperglisemisi vardır.

***İdiopatik Diyabet : Tip 1 diyabetik hastaların çok az bir kısmı bu kategoriye girer, bunların çoğunluğu Afrika veya Asya orjinlidir. Bu diyabet formu kuvvetli kalıtsaldır, otoimmüniteye ait kanıt yoktur ve HLA ile ilgili değildir. Hastalar epizodik ketoasidoz atakları ve ataklar arasında çeşitli derecelerde insülin eksikliği gösterirler. İnsülin replasman tedavisi ihtiyacı değişkenlik gösterir(38).

***LADA(Latent Autoimmune Diabetes Adult: Latent Otoimmün Diabetli Erişkin):

Klasik tip 1 klinik manifestasyonunun aksine erişkinde yanlışlıkla tip 2 diyabet tanısı konulacak kadar yavaş seyreden otoimmün tip 1 diyabet formudur. LADA'nın teşhisinde adacık otoantikorları özellikle GAD yardımcıdır(39).

Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet patogeneğinde; beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı olmak üzere üç ana metabolik bozukluk rol oynar. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci asıl nedeni oluşturur. Ancak insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin birincil sorumlu olduğu tartışma konusudur (40). Bozulmuş glukoz toleransı veya hafif tip 2 DM' de hiperinsülinemi oluşur. Açlık kan glukozu 80 mg/dL' den 140 mg/dL' ye yükseldiğinde insülin düzeyi de normale göre 2-2,5 kat artar. Açlık kan glukozu 140mg/dL' yi geçtiğinde ise insülin salgılanması daha fazla artmaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin

salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler şöyle sıralanabilir (41):

1. İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar
2. İnsülin salgısında kalitatif bozukluklar
 - Birinci faz insülin salgılanmasının bozulması
 - Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasındaki anormallikler
4. Glukoz toksisitesi
5. Lipotoksiste
6. Amilin (Adacık amiloid polipeptid)
7. Kalsitonin-Gen-Related-Peptid
8. İncretinler (GLP-1, GIP, Galanin)
9. İnsülin salgılama bozukluğunda genetik defektler
10. Düşük doğum ağırlığı

İnsülinin periferik hedef dokulardaki (özellikle karaciğer ve kas) etkin fonksiyon yeteneğinde azalma insülin direncinin nedenidir ve tip 2 diyabetin belirgin bir özelliğidir. İnsülin direnci primer olabileceği gibi, başlangıçta azalmış insülin salgısına bağlı olarak gelişen hiperinsülinemiye de bağlı olabilir (41). Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Glukozu yağ ve kas gibi periferik dokulara taşıyarak burada glukojen olarak depolanmasını veya enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde hepatik glukoz sekresyonu ve kas ve yağ dokusunda da glukoz kullanımı bozulur. Bu durum insülin salgısında artış ile kompanse edilmeye çalışılır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi normale göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşturur (40).

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezite de sık görülmekle birlikte, obez olmayan ve normal glukoz toleransı olan sağlıklı bireylerin ve hipertansif hastaların da % 25' inde saptanabilir (42). İnsülin direnci gelişimine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir(40).

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem):

Henüz klinik belirtilerin olmadığı bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir, fakat periferik insülin direnci vardır. Bu direnç normale göre daha fazla insülin salgılanarak aşılmaya çalışılır. Bu dönemde açlık ve postprandiyal kan şekerleri normal sınırlardadır.

2. Glukoz intoleransı dönemi (postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem):

Periferik insülin direnci daha da kötüleşir. Pankreas beta hücrelerindeki aşırı yük nedeniyle insülin salgılanması azalır ve glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık şekerleri normaldir, fakat postprandiyal hiperglisemi gelişir.

3. Erken klinik diyabet dönemi (hiperglisemik hiperinsülinemik dönem):

İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar. Ayrıca karaciğerde glukoz üretimi artarak plazma glukoz seviyelerinin yükselmesine yol açar.

4. Klinik diyabet dönemi (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem):

Bu dönemde insülin direnci en üst seviyededir ve artan glisemi glukoz toksisitesine yol açarak beta hücrelerinden daha az insülin salgılanmasına yol açar. Birinci faz insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anormallikler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir (40). Yüksek glukoz seviyesi (glukotoksisite) veya doku seviyesindeki artmış yağ asitleri (lipotoksisite) insülin sekresyonunu olumsuz etkiler. Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivitenin azlığı ile artar (43). Ayrıca tip 2 diyabet gelişiminde güçlü bir genetik predispozisyon vardır. Örneğin insülin reseptörü ve insülin substrat-1 gibi genlerdeki mutasyonların insülin direncine, insülin ve glukokinaz gibi genlerdeki mutasyonların ise insülin eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir (44).

Tedavi

Tip 1 DM' de endojen insülin salınımı olmadığından hedef fizyolojik insülin sekresyonunu taklit eden insülin rejimlerini düzenlemek ve uygulamaktır. Bazal insülin uygulaması glikojen yıkımı, glukonogenez, lipoliz ve ketogenezi düzenler. Yemeklerle alınan kısa etkili insülin ise, normal glukoz kullanımını ve depo edilmesini sağlar. Yoğun diyabet tedavisi, hastalarda öglisemi veya normale yakın glisemiye sağlamak amacıyla ADA tarafından önerilmektedir. Yoğun tedavi mikrovasküler komplikasyonlarda azalma ve makrovasküler komplikasyonlarda azalma veya gecikme sağlar. Ancak konvansiyonel tedaviye göre hipoglisemi riski daha fazladır (45). Günümüzdeki insülin preparatları rekombinant DNA teknolojisiyle üretilirler. Çoğu U-100 (100 ünite/mL) formundadır. Kısa etkili insülin analogları lispro ve aspart, orta etkili NPH ve lente, uzun etkili analoglar ise glargine, ultralente ve insülin

detemirdir. Devamlı subkutan insülin infüzyonu (CS II) diğer bir insülin rejimi uygulamasıdır. Güvenli olarak uygulanabilmesi için hastanın eğitimi ve sık kan şekeri takibi gereklidir. Hastaya en uygun tedavi rejiminin seçilmesinde; hastanın yaşı, hayat tarzı, motivasyonu ve genel sağlık durumu rol oynar (45).

Tip 2 diyabet tedavisinde köşe taşları diyet, egzersiz ve yaşam stilinin modifikasyonudur. Diyet ve egzersiz tedavinin ilk basamağıdır. Bunlarla glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda oral hipoglisemik ajanların kullanımına geçilmelidir. Oral hipoglisemiklere primer veya sekonder yanıtsızlık durumunda insülin tedavisi devreye girer. Oral ajanlarla kombinasyon tedavileri başarısız olursa oral hipoglisemik ajan + insülin kombinasyonlarına ve daha sonra insülin monoterapisi veya ikili insülin tedavisine geçilir. Tip 2 diyabette insülin tedavisinin hedefleri tip 1 diyabetteki benzerdir (46,47). Ayrıca; obezite, hipertansiyon, dislipidemi, kalp damar hastalıkları ve diyabetle ilgili komplikasyonların da tedavi edilmesi gereklidir. Yeni tanı konulan tip 2 diyabetlilerin % 20 –50’ sinde tanı anında diyabette spesifik komplikasyonlar bulunmaktadır (45).

Oral hipoglisemik ajanlar farklı fizyopatolojik süreçleri etkileyerek kan glukozunu düşürürler. Ülkemizde başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak dört grup anti- hiperglisemik ilaç vardır:

1-İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar

I-Sülfanilüreler (chlorpropamid, glipizide, glimeprid, glyburide vb.)

II- Meglitinidler (repaglinide, nateglinide)

2-İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ilaçlar

I-Biguanidler (Metformin)

II- Tiazolidindionlar (Pioglitazon)

3-Alfa glukozidaz inhibitörleri (Akarboz, Miglitol)

4- İnsülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar

I- İnkretinmimetik (GLP-1A) :Eksenatid, Liraglutid

II- Amilinmimetik :Pramlintid

III- İnkretin arttırıcı (DPP4-İ):Stagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin

Ayrıca yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) de kullanım alanı bulmaya başlamıştır. “ Glukoretikler”

diye de adlandırılan SGLT2-İ, böbreklerde glukoz rezorpsiyonunu azaltır (glukozun böbreklerden ekskresyonunu artırır), aynı zamanda kilo kaybı sağlar. Bu grup ilaçlardan dapagliflozin, EMA tarafından onaylanmış ve Avrupa’da kullanıma girmiştir; canagliflozin ise FDA tarafından onaylanmış ve Amerika’da satışa sunulmuştur(28).

Tip 2 Diabetli hastada tedavi hedefleri

Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir. Bu konuda IDF ve ADA/EASD önerileri özetle aşağıdaki gibidir:

- Genel olarak tip 2 diyabetli hastalarda hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa, yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C hedefinin $\leq$ %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. Bununla beraber, hipoglisemik atak yaşanmaması koşulu ile bilinçli hastalarda ve bazı özel durumlarda (örneğin riskli gebelikte) A1C hedefi %6 (42 mmol/mol) olarak belirlenebilir.
- A1C’nin düşük tutulması ile sağlanacak yarar; özellikle KVH riski yüksek olan hastalarda hipoglisemi ve mortalite risklerini artırmamalıdır. Hastanın yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha yüksek tutulmalıdır.
- Tedavi seçiminde konu hakkında yeterince bilgilendirilmiş olması koşulu ile hastanın tercihleri de dikkate alınmalıdır. Ayrıca daha önceki kötü glisemik kontrolün süresi de önemlidir. Örneğin 10 yıldan uzun süredir A1C yüksek seyreden bir hastada agresif tedavi ile A1C’nin kısa zamanda düşürülmesi hastayı ekstra hipoglisemik ve KV risklere sokabilir.
- Genel olarak A1C %6.5-7 (48-53 mmol/mol) ise veya hastanın bireysel glisemik hedefleri sağlanamıyorsa öncelikle yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Yaşam tarzı düzenlemelerine rağmen A1C $>$ %7 ($>$ 53 mmol/mol) ise tedavide yeni düzenlemeler yapılması gereklidir.
- A1C hedef değere ulaşılan dek 3 ayda bir, hedefe ulaşıldıktan sonra ise 3-6 ayda bir ölçülmelidir.
- Normale olabildiğince yakın glisemik hedeflere ulaşılmalı ve bu hedefler sürdürülmelidir.
- Glisemik kontrolün sağlanmasında öncelikle açlık ve öğün öncesi PG düzeltilmesi hedeflenmeli, öğün öncesi ve APG 70-120 mg/dl olmalıdır.

- Açlık ve öğün öncesi PG hedefleri sürdürülemiyorsa veya hedeflere ulaşıldığı halde A1C >%7 (>53 mmol/mol) ise tokluk PG kontrolü gereklidir. Tokluk PG, öğünün başlangıcından 2 saat (gebelerde 1 saat), sonra ölçülmelidir. Tokluk PG hedefi <140 mg/dl olmalıdır. KH sayımı uygulayan veya insülin pompası kullanan hastalarda tokluk PG ölçümü için farklı zamanlama gerekebilir.
- Tip 2 diyabetli hastalar ayrıca hastalıkları konusunda mültidisipliner bir yaklaşım ile eğitilmelidir. Eğitimde hastanın diyabetin özyönetimi konusunda bilgilendirilmesi ve cesaretlendirilmesi, ek olarak hastaya SMBG becerilerinin kazandırılması ve sağlık personeli ile sorumluluk paylaşımının sağlanması amaçlanmalıdır(28).

DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI,ÖNLENMESİ VE TAKİBİ

Diabetes Mellitus akut ve kronik komplikasyonları olan sistemik bir hastalıktır.DM'nin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır.

I. Akut Metabolik Komplikasyonlar

1. Diyabetik Ketoasidoz
2. Hiperosmolar nonketotik koma
3. Laktik asidoz
4. Hipoglisemi

II. Kronik Komplikasyonlar

1. Makrovasküler Komplikasyonlar
 - a. Koroner arter hastalığı
 - b. Periferik arter hastalığı
 - c. Serebrovasküler hastalık
 - d. Hipertansiyon
 - e. Büyük damar hastalığı (ateroskleroz)
2. Mikrovasküler Komplikasyonlar
 - a. Diyabetik retinopati
 - b. Diyabetik nefropati

c. Diyabetik nöropati (46).

Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Diabetes Mellitus kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır. 1979 yılında yayınlanan Framingham çalışması, 20 yıllık takipler sonrasında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat arttığını göstermiştir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olaylardaki artışın nedeni olan fizyopatolojik bağlantılar son derece karmaşık bir yapıya sahiptir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli etkidir. Karakteristik olarak diyabetik hastalarda trigliserit değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyal duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahip olmaktadır. Bununla birlikte okside LDL immun sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lökosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir(48).

Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Glikolizasyonla birlikte LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir. Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır. Ayrıca hiperglisemi arter duvarında doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır. Ortaya çıkan pıhtılaşma kolaylığı, makrovasküler patolojik olayların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Tüm bu etkenler sonucunda diyabetik hastaların %80'ninden fazlasında tromboza bağlı ölümler gerçekleşmektedir(48).

Günümüzde diyabet komplikasyonlarının önlenmesi için hem bireysel hem de toplumsal önlemler alınması bir zorunluluktur. Diyabet tedavisinin ilk hedefi glisemik kontrolün erken ve etkin bir şekilde sağlanmasıdır. UKPDS çalışmasının verilerine göre, HbA1c'deki her %1'lik değer artışı, kardiyovasküler hastalık riskini %10

düzeyinde yükseltmektedir. Diyabetik hastalarda tedavideki ilk hedef, oral antidiyabetikler ya da insülin preparatları ile HbA1c değerlerinin ideal değerler olan %6 ya da daha alt düzeylere düşürülmesidir. Fakat pratikte bu değerlerin yakalanmasında güçlükler yaşanır. Özellikle koroner arter hastalığı olan, yoğun bakım hastaları ve yaşlı hastalarda sıkı glisemik kontrol önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda uzun süredir diyabeti bulunan ileri yaştaki olgularda glisemik kontrol düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında ters bir ilişki ortaya konmuştur(48).

TEMD önerilerine göre aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:

-Yaşı ≥ 45 olan erkek ve ≥ 50 olan kadın diyabetliler

-Ayrıca yaşı < 45 olan erkek ve < 50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:

- Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
- Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
- KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebro vasküler olay)
- Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol > 200 mg/dl veya KB > 180 mmHg)
- Diyabet süresi uzun (> 15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

KAH açısından yüksek riskli kişilerin belirlenmesi için yapılacak değerlendirmelerde KV öykü (dispne, göğüs ağrısı), yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), uzun diyabet süresi, empotans öyküsü, abdominal obezite, lipid profili, KB, periferik arter hastalığı varlığı, glisemik kontrol derecesi, retinopati varlığı, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin ve eGFR dikkate alınmalıdır(28).

Diyabetli Hastalarda Kardiyovasküler Korunma

Diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde öncelik, kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşım ile KV riskin azaltılmasına verilmelidir. Diyabetli hastalarda KV riski azaltmak için izlenecek yaklaşım:

Tüm diyabetli hastalar için:

- Yaşam tarzı değişimi (sağlıklı kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması)

- Optimal KB kontrolü

Diyabetlilerde KB hedefi <140/80 mmHg olmalıdır. HT tedavisi için ACE-İ veya ARB tercih edilmelidir. KV açıdan yüksek riskli kabul edilen diyabetli hastalar vasküler koruma için uygun görülen dozlarda ACE-İ veya ARB kullanmalıdır

- Optimal glisemik kontrol
- Eşlik eden diğer risk faktörleri tedavi edilmelidir.

Diyabetli hastalarda lipid bozuklukları non-diyabetiklere göre daha agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. LDL-kolesterol <100 mg/dl (primer KVH öyküsü olan diyabetlilerde <70 mg/dl), HDL-kolesterol erkekte >40 mg/dl / kadında >50 mg/dl ve trigliserid <150 mg/dl hedeflenmelidir. Lipid düşürücü tedavide öncelikli olarak statin kullanılmalıdır.

Stabil KV hastalığı bulunan diyabetli kişilere düşük doz aspirin tedavisi (75-150 mg/gün) verilebilir. Aspirini tolere edemeyen kişilerde Klopidoğrel (75 mg/gün) verilmesi düşünülebilir. KV olaylara karşı primer koruma amacı ile anti-trombosit tedavi uygulanması kararı, hastaların klinik açıdan bireysel olarak değerlendirilmesine göre verilmelidir(28).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati körlüğün en yaygın sebebidir. Retinopati, kan damarlarında artmış proliferasyon, mikroanevrizma oluşumu, vasküler oklüzyon, hemoraji ve infarktlarla karakterize bir tablodur. Diyabetik retinopatide gözlenen en erken patolojik değişiklik perisit kaybıdır ve perisit kaybı ile beraber bazal membran kalınlaşması, hiperpermeabilite ve mikroanevrizma oluşumu gibi karakteristik değişiklikler gözlenmektedir(49).

Diyabetik retinopati; nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati olarak başlıca ikiye ayrılır. Özellikle neovaskülerizasyonun geliştiği proliferatif evrede optik sinir/maküla rüptürü, vitröz hemoraji ve retina dekolmanına yol açabilir(50).

Retinopati riskini ve nefropatiye gidişi yavaşlatmak için glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrolü optimize edilmelidir. 5 yılı geçen tip 1 diyabetiklerde ve tüm tip 2 diyabetiklerde tanı anında ayrıntılı göz muayenesi yapılmalı ve yılda bir tekrarlanmalıdır. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetikler ayrıntılı göz muayenesi yapılmalı ve diyabetik retinopati gelişebileceği veya olanlarda progresyon

görülebileceği anlatılmalıdır. İlk trimester ve gebelik boyunca sık takip edilmeli, postpartum 1 yıl takibe devam edilmelidir(28)

Makül ödemi, nonproliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati evrelerinin herhangi birinde yakalandığında diyabetik retinopati konusunda deneyimli bir oftalmologa yönlendirilmelidir. Yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopati, belirgin makül ödemi ve nonproliferatif diyabetik retinopatide ciddi vizyon kaybını önlemede lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmalıdır. Retinopati varlığı aspirin tedavisine kontrendikasyon teşkil etmez, retinal hemoraji riskini artırmamaktadır(51).

Diyabetin süresine ek olarak kronik hiperglisemi(52), nefropati varlığı (53) ve hipertansiyon varlığı (54) diyabetik retinopati riskini artırmaktadır. Normoglisemiye yakın hedef değerlerle yapılan intensif tedavinin, diyabetik retinopatiyi önlemede ve/veya geciktirmede etkili olduğu bulunmuştur (55,56). Kan basıncının düşürülmesinin de retinopatiye progresyonu azalttığı gösterilmiştir(57). Çalışmalar diyabetik gebelerde retinopatinin kötüleşebileceğini (58,59); lazer fotokoagülasyon tedavisinin riski azaltabileceği (59) göstermiştir.

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. ABD’de yeni gelişen SDBY’nin %40’ını DN oluşturmaktadır(60). Bizde Türk Diyabet Cemiyeti’ndeki 580 vakalık bir tarama materyalindeki mikroalbuminüri sıklığı %38.84’dır. Tip I DM’da ölüm nedeninin %50’si, Tip II DM’da %5’i diabetik nefropati zemininde olmaktadır. Tip II DM’da kardiovasküler nedenlerle daha erken ölüm vaki olduğundan renal ölüm nedeni sıklığı doğal olarak azalmıştır. Ayrıca Tip II DM prevalansı Tip I DM’ye oranla on kat fazladır. Örtülü ve sinsi seyreder. Başlangıç Tip I DM kadar belirgin değildir(61)

Tanım olarak DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg’dan fazla albumin ekskresyonudur(60).

Erken dönem nefropatiyi tanıyacak en önemli laboratuvar bulgusu mikroalbuminüri’dir. Mikroalbuminüri klinik proteinüri olmaksızın üriner albumin ekskresyon hızında (UAE) artma olarak tarif edilir.

Mikroalbuminuri: 20-200 mcg/dk

(1) Normoalbuminüri: <30 mg/24h

(2) Sınırdaki değer: 30-45 mg/24h

(3) Mikroalbuminüri: 30-300 mg/24h (61).

Yeni başlamakta olan DN'de 6 ayda yapılan 3 ölçümden ikisinde mikroalbuminüri saptanmışsa, mikroalbuminürinin mevcudiyetinden söz edilir. Ekzersizi muntazam, üriner infeksiyonu olmayan nonketotik diabetiklerde bu tanı erken dönem DN'nin bir başlangıcı kabul edilir(61).

Tip 1 ve Tip 2 DM'de böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte Tip 1 DM'de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür ve genellikle hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), nefropati geliştikten sonra oluşur (62). Tip 1 DM'li hastalarda kan glukoza başarılı bir pankreas transplantasyonu sonrasında normal seviyeye getirildikten 10-15 yıl sonra nefropatinin gerilediğı görülmüştür (63). Tip 2 DM'de ise hipergliseminin yanında HT, hiperkolesterolemi, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)'nın artması önemlidir. Fioretto ve arkadaşları, mikroalbuminürisi bulunan Tip 2 DM'li hastalarda çoğunlukla normal veya normale yakın glomerüler yapı, Tip 1 DM'li hastalarda ise aynı aşamada glomerülopati tespit etmişlerdir (64,65).

Diabetik nefropatiye götüren risk faktörleri:

- DM'un kötü kontrolü
- DM eksikliği
- Ailede DN öyküsü
- Henüz ortaya konamayan genetik risk faktörleri
- Hipertansiyon
- Diyetle yüksek protein içeriğı
- Dislipidemi
- Sigara v.s. olarak sayılabilir.

Diabet angipatisi içinde nefropatinin yeri:

Diabetik angipati

1. Mikroangipati:

- Retinopati
- Nefropati
- Nöropati

2. Makroangipati

- Serebrovasküler

- Koroner
- Periferik angiopati

olarak sıralanır. O halde DN, DM için spesifik bir mikroangiopatidir. Bu mikroangiopatinin oluşmasında hipergliseminin oluşturduğu 4 ana faktör rol oynamaktadır.

Diabetik angiopati oluşumundaki 4 esas faktör:

- 1- Glikoprotein düzeyinde artma
- 2- Glikozillenmede artma
- 3- Polyol-Patway'ın hızlanması, sorbitol ve fruktoz üretimindeki artma
- 4- Trombositlerin aggregasyon ve adezyon fonksiyonlarında artma

Tanı ve tedaviye etkin olarak yaklaşmak için DN'nin oluşumunda rol oynayan faktörler olağanüstü önem taşır.

Diyabetik Anjiyopatinin oluşumunda rol oynayan faktörler:

1. Hemodinamik anormallikler:

- İntraglomerüler hipertansiyon
- Glomerüler filtrasyonda artma (GFR)

2. Anatomik (yapısal) değişiklikler:

- Glomerüllerde hipertrofi
- Mezangeal genişleme
- Glomerül bazal membranında kalınlaşma
- Dolayısıyla böbrekte büyüme

3. Metabolik bozukluklar:

- Hiperglisemi (Kontrolde bozulma)
- Polyol-patway'de artma
- Dokularda AGEF (Advanced Glycated End Product)'da artma ve birikim

Diyabetik nefropatinin seyri Tip I DM'ta başlangıcının belirgin olması nedeniyle daha iyi izlenebilmiştir. Bu seyir Tablo 3'de özetlenmiştir.

I. Devre

Tanı ile başlanıp DM kontrolünün tam yapıldığı dönemdeki değişiklikleri kapsar. Transituvar mikroalbuminüri saptanabilir. Bu dönemde hiperfiltrasyon, böbreklerin hacminde genişleme gözlenebilir. İdeal diyabet regülasyonu ile geriye dönüş mümkündür.

II. Devre

Hastaların çoğunun ömür boyu kalabildiği bu dönemde klinik belirtilerin olmamasına karşın, histopatolojik olarak BM'da kalınlaşma hiperfiltrasyon, eforla artan mikroalbuminüri saptanır. İdeal regülasyonla bu gözlemler azalıp kaybolabilir.

III. Devre

Albuminüri 20-200 mcg/dak düzeyinde, 300-300 mg/gün seviyesinde sürekli seyreder. Uriner albumin ekskresyonunu ölçmek için sabah ilk idrar, gece boyu 12 saatlik random herhangi bir saatteki idrar örneği ve en iyisi 24 saatlik random herhangi bir saatteki idrar örneği ve en iyisi 24 saatlik idrar örneği kullanılır. Bu dönemde reversibl'dir.

IV. Devre

Klinik permanent proteinüri dönemi olup, (<0.5 g/gün, >200 mcg/dak veya >300 mg/gün) GFR azalmaya, kan basıncı yükselmeye başlar ve sürekli olarak yüksek devam eder. Mezangium da BM (glikoprotein) tipi bir madde birikir ve mezangium genişler. Diyet, ACE inhibitörleri ve DM'un kontrolü ile progresyon yavaşlar. Değişiklikler dönüşümsüzdür. Bu vakalar 6 yıl içinde %25, 5 yıl içinde de %75 son dönem böbrek yetersizlik tablosuna ulaşırlar.

V. Devre

Bu dönem genellikle diyabetin >20 yılından sonra görülür. Herhangi bir önlemler hastalığın seyri etkilenemez. GFR 20 ml/dk'nın altına düştüğünden renal replasman programının uygulanması gerekir. Glomerullerde tıkanma, nefron kaybı nedeniyle UAE oranında azalma, yerleşmiş bir hipertansiyon gözlenir. Bu dönemde dializ ve transplantasyonlar planlanır, iyileşme mümkün değildir(61).

Diyabetik nefropatide tarama

Tip 1 DM'li hastalarda mikroalbuminüri taramasına tanı aldıktan beş yıldan sonra, Tip 2 DM'lilerde ise tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. İlk taramadan sonra ve ya önceden gösterilen mikroalbuminüri yokluğunda taramalar yıllık yapılabilir. Bu şekilde tedaviye yanıt ve hastalığın progresyonu gözlenir. Tarama üç şekilde yapılır (Tablo 4) (66):

1. Spot idrarda (sabah ilk idrar) albumin/kreatinin ölçümü,
2. Yirmidört saatlik idrarda (altın standart),
3. Dört saat veya gece boyunca toplanan idrarda.

Kan glikoz seviyesi mikroalbuminüri gelişmesinde en önemli faktörlerden birisidir. Gözlemsel ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, glikoz seviyesinin yüksekliğinin, mikroalbuminüri başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tip 1 ve Tip 2 DM’li hastalarda yapılan çalışmalarda, iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminürinin dolayısıyla da DN’nin başlamasının önlenebileceği veya geciktirilmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir. Kısa süreli hiperglisemiler, egzersiz, idrar yolları infeksiyonu, piyüri, hematüri, belirgin HT, kalp yetmezliği ve akut ateşli hastalıklar geçici idrar albumin ekskresyonu yükselmesi yapabilirler(67).

Böbrek biyopsisinin yeri

DN’si olan hastaların çoğunda böbrek biyopsisi tanıyı kesinleştirmek için gerekmez. Beş ile 10 yıldır DM’si ve eşlik eden retinopatisi olan Tip 1 DM’li hastalarda, idrar albumin ekskresyonu (İAE) > 300 mg/gün olduğunda biyopsi yapılırsa, DN’nin histopatolojik değişiklikleri, hastaların > %98’inde görülür (68). Tip 2 DM’li hastalarda biyopsi tartışma konusudur. Bir çalışmada 580 Tip 2 DM’li hastanın böbrek biyopsisi incelendiğinde sadece %12’sinde proteinürinin nedeni diyabet dışında bulunmuştur (69). DM’nin kısa süreli olması ve retinopatinin eşlik etmemesi DM dışındaki renal hastalıkları düşündürür. Bir çalışmada diyabetik retinopati, diyabetik glomerülosklerozlu hastaların %56’sında, nondiyabetik glomerülopatinin ise %0’ında bulunmuştur(70).

Diyabetik Nefropatinin önlenmesi

Kan şekerinin düzenlenmesi:

DCCT’de 1441 Tip 1 DM’li hastanın ortalama 6.5 yıl takibi sonrasında konvansiyonel tedavi alan grupta HbA1c %9.1, yoğun tedavi alan grupta %7.2 olarak elde edildi. Yoğun insülin tedavisi ile mikroalbuminüri için risk %39, aşikar proteinüri için risk %54 oranında azaldı. Konvansiyonel tedavi grubunda İAE’de %6.5 oranında artma olurken, yoğun tedavi grubunda değişme olmadı. UKPDS’de Tip 2 DM’li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminüride %33 oranında, 12 yıl boyunca kreatinin değerleri iki katına ulaşan hasta sayısında %74 oranında azalma elde edilmiştir. Bu çalışmalarda, sıkı kan glikozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir(67).

Kan basıncı kontrolü:

Uygun antihipertansif tedavi, Tip 1 DM’de mortaliteyi %94’ten %45’e, aşikar nefropati geliştikten 16 yıl sonra diyaliz ve transplantasyon ihtiyacını %73’ten %16’ya

düşürerek yaşam beklentisini anlamlı olarak arttırır. Antihipertansif tedavinin birincil amacı; 1 g/güne kadar proteinürisi olan, ≥ 18 yaş olan ve gebe diyabetlilerde kan basıncını $< 130/80$ mmHg'ya düşürmek, ≥ 1 g/gün proteinürisi olan DM'li hastalarda ise kan basıncını $< 125/75$ mmHg'ya düşürmektir. HT'de başlangıç tedavisinin en önemli yönü yaşam tarzı değişikleridir(kilo vermek, tuz ve alkol alımını azaltmak ve egzersiz).

DM'li hastalarda tedavide seçilecek ilk ilaç grupları ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)olmalıdır. Eğer dört-altı haftada yeterli kan basıncı düşüklüğü sağlanamazsa diğer gruplardan ilaçlar eklenebilir. Eklmeler, sıvı fazlalığı, vasküler hastalıklar gibi bireysel faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır(67).

Diyetteki protein miktarı:

Hayvan çalışmalarında diyetteki protein alımının kısıtlanmasının; hiperfiltrasyonu, intraglomerüler basıncı ve böbrek hastalığındaki ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir. Birçok küçük çaplı çalışmada ise diyetteki protein miktarının 0.6 g/kg/gün ile kısıtlanmasının GFH'deki düşüşü bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Yüzsekiz hastayı içeren beş klinik çalışmanın meta-analizinde diyetle protein kısıtlanmasının kreatinin klerensindeki düşmeyi 0.56 RR ile azalttığı bulunmuştur. Günümüzde, genel fikir, aşık nefropatili hastalarda 0.8g/kg/gün ile protein sınırlandırılması yönündedir(67).

Diğer:

Diğer tedavi yöntemleri arasında sodyum ve fosfor kısıtlanması, fosfor bağlayıcı ajanlar, radyokontrast maddelerden kaçınmak veya öncesinde hastayı iyi hidrate etmek sayılabilir. S DBY'de ise hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi, böbrek ve pankreas transplantasyonu yapılabilir(67).

Bir İGÜ inhibitörü olan pimagedinin (aminoguanidine HCl), deneysel DN'de yapısal ve fonksiyonel değişiklerin ciddiyetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (71). Apolipoprotein E'nin etkisi ise tartışmalıdır. Lipid etkisini araştırmak için yapılan çalışmalar genellikle HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile yapılan, kısa dönemli ve az sayıda hasta içerdiği için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır(72).

Diyabetik Nöropati

DM'de nöropati prevalansını %5 ile %60 arasında bildiren çalışmalar vardır(73). Nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın sinir ileti anomalikleri katıldığında bu oran %100'e çıkmaktadır(74). Yıllık insidans, diyabetin bilinen süresi ile ilgilidir ve plato yapmaya eğilim göstermez. En sık görülen nöropati formu distal duyuşal ve otonomik

polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık olan karpal tünel sendromu (KTS) görülür(74). 20 yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda risk iki kat artmaktadır(73). Tip 1 DM'li ve kesin nöropatisi olanların %44'ünde dizabilite ve Tip 2 DM'si olan ve duysal nöropatisi bulunan hastaların %74'ünde aktivitede kısmi kısıtlanma bildirilmiştir(75).

Metabolik, vasküler, genetik, immün ve nörotropizm gibi birçok faktör patogeneizde rol oynamaktadır. Majör faktörlerin metabolik ve vasküler olabileceği düşünülmektedir(76).

Risk Faktörleri

Onsekiz ve daha yukarı yaş grubunda; diabet süresi, glikozillenmiş HbA1C, sigara içme ve HDL kolesterolün düşüklüğünün nöropati ile birlikteliği saptanmış ve bu 30 yaş ve üstünde daha fazla oranda bulunmuştur. Boy uzunluğu, maksimal vücut kitle indeksi, etanol kullanımı, sigara içme, sistolik ve diastolik kan basıncı, estradiol, kolesterol düzeyleri nöropatili olan ve olmayanlarda farklı bulunmamıştır. Açlık plazma glikoz düzeyi nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür(74).

Klasifikasyon

Diyabetik nöropatinin tanımından beri çeşitli klasifikasyonlar öne sürülmüştür. En kabul gören ve pratik klasifikasyon Thomas tarafından ileri sürülen, nöropatilerin; simetrik polinöropati, fokal ve multipl fokal nöropatiler olarak ayrılmasıdır(77).

1- Kronik progresif distal simetrik polinöropati

- A. Miks sensori otonomik motor polinöropati
- B. Miks polinöropati varyantları
 - 1. Otonomik polinöropati
 - 2. Küçük lif tipi (ağrılı) sensoryal polinöropati
 - 3. Büyük lif tipi (ataksik) sensoryal polinöropati
 - 4. Demiyelinizasyonun hakim olduğu polinöropati
- C. Asemptomatik polinöropati

2- Akut aksonal polinöropati

- A. Ağrı, kilo kaybı, kötü kontrolle(kaşeksik nöropati)
- B. Ağrı, kilo kaybı, başarılı kontrol(insülin nöriti)

3- Proksimal motor nöropati (Amiyotrofi)

4- Mononöropatiler, radikülopatiler ve poliradikülopatiler

- A. Kranial nöropatiler

B. Multisegmental trunkal radikülopati

C. Ekstremitte mononöropatiler

5- Fokal kompresyon mononöropatiler

Subklinik diyabetik nöropati

1. Anormal elektrodiagnostik testler

2. Anormal kantitatif duyu testi

3. Anormal otonomik fonksiyon testleri

Sıklıkla görülen nöropati tiplerinden kısaca bahsedelim.

Distal Duysal ve Sensorimotor Polinöropati (DSPNP)

Diyabet olgularında en sık ortaya çıkan sinsi başlangıçlı nöropati formudur. En erken duyu etkilenmesi ayak baş parmağında ortaya çıkar ve yukarı ilerler. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir. Daha ciddi olgularda abdomenin anterior orta hattı etkilenir, daha sonra duysal kayıp gövdeye ve laterale yayılır. Sırtın korunduğu saptanmazsa myelopati ile karışabilir. Semptomu olmayan hastalarda bile aşıl refleksi kaybı ve vibrasyon duyusunda azalma vardır. DSPNP'si geniş lif ve küçük lif tipi olarak ikiye ayrılır. Sıklıkla bu iki form birlikte olsa da selektif lif tutulumu olabilir.

Ataksik ve Akrodistrofik Nöropati:

Büyük çaplı liflerin hasarı dokunma ve basınç duyusunun, vibrasyon ve eklem pozisyon duyusunun, derin tendon reflekslerinin kaybına götürür. Romberg testi pozitif olup, böyle olgularda tablo oldukça sinsi veya hızlı gelişebilir(78).

Ayak ülserasyonu:

Ülserasyonlar, ayak baş parmaklarda, bazen topuk veya malleollerdedir ve ağrı, ısı duyusunun kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Otonomik nöropati varlığı da ülserasyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Nöropatik ülserli ayak sıcaktır. Nabızlar kolayca palpe edilebilir. Lokal arteriyovenöz şantın sonucu ayağa giden kan akımının arttığı gösterilmiştir. DM'de amputasyon 15 kat fazladır ve amputasyon sonrası karşı ekstremitede ortalama 4 yılda tekrarı gerekebilir. Periferik nöropati iskemik ağrıyı maskeleyebilir(73).

Nöropatik Artropati (Charcot eklemi)

Nadir görülen bir durumdur. Ağrı duyusu kaybı ile birlikte otonomik nöropati vardır.

Duysal ataksi, tendon refleksi kaybı, nöropatik ayak ülserasyonu ve artropati ile otonomik bulguların kombinasyonu diyabetik psödotabes olarak bilinir(77).

Tedavinin yaptığı nöropati:

İnsülinin tedaviye girmesinden sonra, insüline bağlı duysal nöropatinin arttığı gösterilmiştir (insülin nöriti)(73). Etkilenen hastalarda alt ekstremitelerde distal duysal semptomlar gelişir. Diyabetik hastalarda normogliseminin sağlanmasında hiperinsülinizmden kaçınmak gerekir. İnsülin arteriovenöz şant akımını artırarak besleyici akımı azaltır, hipoksiyi artırır. İnsülinin atorejen, hipoglisemi üzerinden nöropatiyi hızlandırıcı ve sinire direkt toksik etkisi vardır.

Otonom Nöropati:

Duysal nöropatinin otonomik anormalliklerle birlikte olması nadir değildir, fakat semptomatik otonom nöropati (ON) nadirdir. Somatik sinir içindeki otonomik lifler organlara giden liflerden daha kolay tutulur. ON semptomu olmayan hastalarda kardiovasküler reflekslerde anormallikler saptanabilir ve diyabet tanısından çok kısa bir süre sonra gözlenebilir. Bu klinik tablo subklinik ON olarak tanımlanır. ON diyabetin ilk yılında %4, beşinci yılda %20-30 olup, ortalama %30-40 sıklıktadır(75). Pupil çapları küçülmüştür. Işığa cevap yoktur ya da azalmıştır. Karanlıkta pupiller dilatasyonun olmaması sık görülen bir bulgudur, sempatik innervasyonun bozulduğunu gösterir. Diyabete uzun süre maruz kalmış kişilerde topikal midriatik ajanlara yanıtta azalma görülür. Lakrimal gland disfonksiyonuyla göz yaşı sekresyonunda ve kornea sensitivitesinde azalma görülür. Aldo redüktaz inhibitörleri'nin(ARI) başarıyla uygulandığı en önemli alandır(79). C lifleri nörojenik inflamasyonun başlangıcında etkilenebilir ve travmaya cevap olarak oluşan nörojenik inflamasyonun miktarı azalır. Bu da diyabetik ayak lezyonlarının orijinini oluşturabilir(73)Disfaji, özofagial dilatasyon, peristaltizmin azalması veya kaybı olabilir. Midenin atonik dilatasyonu (gastroparezi diabeticorum) sıklıkla asemptomatiktir. Diyabetiklerde peptik ülser prevelansı azdır, vagal denervasyon sonucu azalmış gastrik asit sekresyonuna bağlıdır(77). Safra kesesinin diyabetik hastalarda genişlediği, kontraktilite defekti olduğu ve bu durumun asemptomatik seyrettiği gösterilmiştir. Erken evrelerde afferent duysal liflerin etkilenmesine bağlı olarak mesane dolgunluğu hissi, idrara çıkma sıklığı azalır. İleri evrelerde detrüsor aktivitesinin azalmasına ve internal sfinkterin yetmezliğine bağlı olarak mesane boşalması bozulur. Eretil empotans %30-60 oranındadır(78). Hipogliseminin farkına varılamaması, ani açıklanamayan kardiorespiratuar arrestler ve mesane atonisine sekonder renal infeksiyonlar diyabette yüksek mortalite nedenleridir(78).

Diyabetik Nöropatinin Evreleri

Diyabetik nöropati incelemesinde elektrofizyolojik test uygulanırken en az iki sinire bakılması, vibrasyon algılama eşiği ve ısı ayırımı eşiği ölçümlerinin yapılması zorunludur. Thomas bu yaklaşımı kullanarak şu evreleme sistemini önermiştir(77):

Nöropati yok: Semptom yoktur ve otonomikleri de içeren testlerde ikiden daha az sayıda anormallik vardır.

Asemptomatik nöropati: Semptom yoktur, fakat fonksiyonel testlerde iki veya daha fazla anormallik vardır.

Semptomatik nöropati: Semptomlar hafif derecededir ve birlikte iki veya daha fazla fonksiyonel anormallik vardır.

Sakatlık yapan nöropati: Semptomlar sakatlık ile birlikte ve iki veya daha fazla fonksiyonel anormallikler vardır.

Diyabetik Nöropatinin Tanısı

Diyabete özgü polinöropati yoktur. Diyabetik nöropati tanısı için öykü ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanısıra; morfolojik, ve elektrofizyolojik incelemeler, kantitatif sensoryal testlerin yapılması büyük önem taşır. Hastada klinik yakınma, muayene bulgusu, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi mevcutsa nöropati var denebilir(73,80). Sinir iletilerinin anormalliği, derin solumaya kalp atımı cevabının azalması veya valsalva manevrasına anormal cevap en sık ve erken ortaya çıkan bulgulardır(77). Sinir ileti anormalliğinden daha sonra veya aynı anda ortaya çıkan klinik bulgular aşıl refleksinin azalması veya kaybı, baş parmakta vibrasyon duyusunun kaybıdır.

Semptomlar iki tipdir; Negatif semptomlar; nöronal hipofonksiyon ile gelişir. Taktil ve diğer mekanoreseptör duyularda kayıp, duyusal ataksi, termal ve ağrı duyuları kaybı, erkeklerde empotans, gastroparezi, sudomotor kayıp gibi otonomik bozukluklar ve atrofidir. Pozitif semptomlar: Olasılıkla nöronal hiperfonksiyon nedeniyledir. Karıncalanma, sıkıca bastırılma duyusu, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi veya ağrıdır.

Diyabetik Nöropati Tedavisi

Sinir hasarını engellemek veya düzeltmek için bu hastaların normal yada normale yakın kan glikozu kontrollerinin sağlanması gerekmektedir. Kan şekerinin yüksekliği kadar, dalgalı seyir göstermesi de önemli bir risktir. Hiperinsülinizmden kaçınılmalıdır. HgbA1C'nin 7'nin altında tutulması, kolesterolün kontrolü, sigaranın

bırakılıp alkolün azaltılması, obeziteden kaçınma, ayak bakımının yapılması nöropati progresyonunu geciktirir. Vücut kitle indeksi arttıkça kan şekeri kontrolü güçleşir. Farmakolojik tedavinin temel ilkesi patogeneze uygunluk, semptomatik etki sağlanması, nöropati gidişini yavaşlatmak, durdurmak ve hatta geri döndürmektir(76).

Aldoz redüktaz inhibitörleri hem IDDM hem de NIDDM’da denenmiştir. Sinir iletilerinde önemli düzelmeler görülürken klinik düzelme tartışmalıdır. Uzun süreli kullanım gerekmektedir. Gangliozitler için yeterli sayıda çalışma, çift kör çalışma olmamakla beraber açık çalışmalar olumlu etkiden söz etmektedir. Bunun yanında diabetiklerde n-6 esansiyel asit oluflumu bozuktur. Gama linoleik asit verilmesiyle laboratuvar bulgularında ve kısmen de klinik olarak bir düzelmeden söz edilmektedir. Ayrıca alfa lipoik asit, prostaglandin I₂ ve E₁ growth faktörler, N-methyl carnitene gibi ilaçlar da denenme aşamasındadır(81).

VİTAMİN D

Sentez ve Metabolizması

D vitamini, yağda eriyen, sekosteroid hormon olup, kalsiyum ve fosfatın barsaklardan emilimini artırarak ve osteoidin olgunlaşmasını ve mineralizasyonunu uyararak kemik yapımında rol alır. Vitamin D'nin temel görevi çocuklarda büyüyen kemik dokusunun, erişkinlerde ise kemik yeniden yapımı; mineralizasyonu için gerekli kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu idame ettirmektir. Bir ön hormon olan D vitaminin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Vitamin D içeren ana besin kaynakları yumurta sarısı, yağlı balıklar, tereyağıdır (82).

D vitamini üretimini etkileyen faktörler

Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin (kolekalsiferol) büyük çoğunluğu güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Güneş ışığına maruziyet sonrasında, ultraviyole ışının dalgaboyu (290-315nm) ve derideki 7-dehidrokolesterol tarafından emilen foton sayısına bağlı olarak, 7-dehidrokolesterol kolekalsiferola dönüşür. Bu süreç, artmış deri pigmentasyonu, güneş koruyucu kullanımı ve güneş ışığının dünyaya geliş açısı (zenit açısı) da dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenir. Zenit açısı, enlem, mevsimler ve günün içerisinde değişkenlik gösterir. Güneş ile ufuk çizgisi arasındaki mesafe 35 dereceden daha az olduğunda D vitamini sentezi için gerekli olan ultraviyole ışınlar atmosferde engellenir. Bu nedenle Sabah ve akşam saatlerinde, kış aylarında, yüksek enlem boylarındaki ülkelerde D vitamini sentezi azalır(82).

D vitamini fizyolojisi

Vitamin D deride üretildikten veya gıdalarla alındıktan sonra karaciğerde vitamin-D-hidroksilaz sayesinde 25(OH)D 'ye dönüşür. Esas fizyolojik aktif molekül 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D3) oluşumu için gerekli olan ikinci hidroksilasyon 1 α hidroksilazın etkisiyle büyük oranda böbrekte gerçekleşir. Bu süreç PTH, kalsitonin, kalsiyum, fosfor, ve fibroblast büyüme hormonu ve 1,25(OH)2D3 ün kendisinin de dahil olduğu faktörlerle düzenlenir. Her iki hidroksilaz da P450 bağımlı steroid hidroksilazlarla ilişkilidir. 1,25(OH)2D3 sentezlendikten sonra hedef dokulara Vitamin D bağlayıcı protein ile aktarılır(DBP). Vitamin D yeterliliğinin

değerlendirilmesinde en kabul gören yol, vitamin D₃(yaklaşık 24 saat) ve 1,25(OH)₂D₃ (yaklaşık 4-6 saat) ile kıyaslandığında vucuttan atılımı daha yavaş olan 25(OH)D₃ düzeyinin ölçümüdür (82).

Tablo 3- serum 25(OH)D₃ düzeylerine göre vitamin D durumu (83)

25(OH)D ₃ (ng/ml)	Tanım
>30	Yeterli
20-30	Vitamin D yetmezliği
<20	Vitamin D eksikliği
<10	Ciddi eksiklik

Vitamin D nin kalsiyum homeostazı dışında birçok yerde de potansiyel etkilerinin olduğu gösterildi. Neredeyse tüm dokularda vitamin d reseptörü (VDR) bulunmaktadır. Bu reseptörlerin kemik ve renal hücrelerde, kalp, çizgili ve düz kasta, intestinal epitelyal hücrelerde, mide, karaciğer, deri keratinositleri ve saç folliküler hücrelerinde, meme pankreas adacık (β) hücrelerinde, tiroid, paratiroid, adrenal, ve hipofiz bezlerinde, immün sistem hücrelerinde, beyin, prostat, over ve testislerde bulunduğu belirlendi(84,85). Proksimal renal tübüler hücreler, pankreatik β hücreleri, deri keratinositleri, immün sistem hücreleri, sarkoidozdaki granülomatoz hücreler ile kolon, akciğer, prostat ve meme kanserindeki kanser hücrelerinin de 1 α hidroksilaz aktivitesi gösterdiği saptandı. Bu bulgular vitamin D nin insülin sentez ve sekresyonu, inflammatuar cevabın oluşumu, hücre olgunlaşması ve hücre değişimini de içeren birçok biyokimyasal reaksiyonun düzenlenmesinde rol aldığı insan biyolojisindeki yerini desteklemektedir(82). Vitamin D nin hücre olgunlaşması ve farklılaşmasını etkileyerek kolon, meme, prostat ve over kanserini önlemedeki potansiyel rolü daha önceki çalışmalarda gösterildi(86). Otoimmunité ve inflammasiyondaki rolü ise halen yoğun olarak araştırılmaktadır.

Vitamin D nin diabetteki inflammasyon ve immün reaksiyondaki rolü

Tip-1 ve tip-2 diabet her ne kadar farklı patogenezlere sahip olsalar da inflammasyon konusunda ortak paydada toplanmaktadırlar.

Tip-1 diabet erken dönemde pankreatik adacıkların otimmün yıkımıyla karakterizedir. Tip-2 diabetin ise tümör nekroz faktör- α ve β , C reaktif protein, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin artışı ile

ilişkili olduğu bulunmuştur (87-93). Bu inflammatuvar mediatörlerin artışı ile tip 2 DM gelişimi önceden tahmin edilebilir (87).

Vitamin D nin immün sistem ve inflammasyon üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları, vitamin D nin tip-1DM patogenezinde rolü olabileceğini ortaya koydu (82). İmmunomodilatör ve antiinflammatuvar etkileri pankreas adacıklarındaki inflammasyonu hafifleterek ve tip -1 diabette karakteristik olan otoimmün insulinitisi azaltabilir. Bu bağlamda VDR immün sistem hücrelerinin neredeyse tümünde bulunmakta ve vitamin D tip 1 sitokinler salgılayabilir, dentritik hücre olgunlaşmasını engeller, ve düzenleyici T hücre sayısını artırır. Dahası, makrofajlar gibi immün hücreler PTH ile değilde inflammatuvar mediatörler ile up regüle olan 1α hidroksilaz içerirler (82).

Ayrıca vitamin D makrofajların antijen sunma kapasitelerini baskılar, CD4 lenfositlerin gelişimini düzenler ve IFN γ ve IL-2 üretimi engeller (82). Makrofaj ve sitotoksik T hücrelerini aktive ettiği bilinen bu sitokinler, bu yolla tip 1 diabette görülen pankreas adacık hücre yıkımına neden olabilirler (94). Vitamin D Anti inflammatuvar etkisi ile sitokin aracılı adacık hücre ölümünü başlatabilir(95).

Vitamin D immün ve inflammatuvar süreci düzenleyerek, tip 2 diabetteki insülin direncini azaltabilir ve insülin sekresyonunu arttırabilir (82).

Vitamin D nin insülin sekresyonu üzerine etkisi

Pankreatik adacıklarında hem VDR hem de vitamin D bağımlı kalsiyum-bağlayıcı proteinler bulunur. ki bu durum vitamin D nin insülin sekresyonundaki rolunu destekler. Vitamin D α hücrelerine kıyasla β hücre fonksiyonlarını daha fazla etkiler. B hücre fonksiyonunu glukoz uyarısına cevap olarak insülin miktarını arttırarak etkiler, fakat bazal insülin sekresyonunu etkilemez(82).

Vitamin D eksikliği olan ratlarda insülin sekresyonunun azaldığı görüldü(96), ve tek doz vitamin D subkütan enjeksiyon sonrası glukoz toleransı ve insülin sekresyonu anlamlı olarak yükseldi(97). Bunun ötesinde vahşi-tip fareler ile karşılaştırıldığında ,nonfonksiyonel vitamin D reseptörü taşıyan farelerde kan glukoz seviyeleri yükselirken serum insülin konsantrasyonları ve hücrel insülin m RNA düzeylerinin arttığı görüldü(98). Bu çalışma, vitamin D insülin sekresyonu ve sentezine etkisinin serum kalsiyum düzeylerinde bağımsız olduğunu gösterdi(98).

B hücreleri ile vitamin D arasındaki ilişki resiprokal olduğu düşünülebilir. Streptozin etkisi ile β hücre yıkımı sağlanan diabetik ratlarda, plazma kalsiyum miktarı,

DBP, serum vitamin D düzeyi ve kemik yoğunluğu azaldığı görüldü. İnsülin tedavisi sonrasında ise plazma 25(OH)D3 düzeyi tamamen normale döndü(82,99).

İnsülin sekresyonu intraselüler kalsiyum konsantrasyonuna bağımlı bir süreçtir. Vitamin D nin β hücrelerini, ekstraselüler kalsiyum düzeyini ve β hücre içerisine kalsiyum girişini düzenleyerek veya kalsiyumdan bağımsız yollarla etkileyebilir. Etkileri kalsiyum bağımlı olsun veya olmasın; vitamin D veya kalsiyum eksikliği β hücrelerindeki intraselüler ve ekstraselüler kalsiyum dengesini bozarak insülin sekresyon ve büyük olasılıkla sentezini etkileyebilir(82).

Vitamin D eksikliği PTH seviyeleri yükselterek de insülin sekresyonunu bozabilir. Vitamin D eksikliği ile ilişkili hiperparatiroidinin intraselüler kalsiyum [Ca]i miktarını paradoksal olarak arttırdığı öne sürülüyor(100).PTH sayesinde artan intraselüler kalsiyum, glukoz ile uyarılan insülin sekresyonu için gerekli olan kalsiyum sinyalini bozabilir(99).

Vitamin D glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu normal kişilerde potansiyalize ederken Tip2 diabetli hastalarda aynı etkinin gülmemesi önemli bir bulgudur. Bunun nedeni tip-2 diabetin kendisinde intraselüler kalsiyum homeostazının bozulmuş olması olabilir(82).

İnsülin sekresyonunun doğrudan vitamin D nin reseptörü ile etkileşimi ile mi yoksa kalsiyum veya PTH yoluyla mı etkilendiği halen devam eden çalışmaların konusudur. İnsülin sekresyonunun farklı mekanizmaların kombinasyonu ile da etkilenebileceği olasılık dahilindedir.

Vitamin D' nin insülin duyarlılığı üzerine etkisi

Sistemik inflamasyonun insülin direncini arttırdığı bilinmektedir. Obezite ve tip2 DM inflammatuvar reaksiyonun arttığı iki durumdur ve vitamin D immün sistemi düzenleyici etkisi ve antiinflammatuvar etkileri ile bu hastalıklarda insülin direncini azaltabilir(82).

Vitamin D eksikliği sıklıkla obezite ve tip2 DM ile ilişkilendirilir(101,102). Vitamin D nin biyoyararlanımı düşün olan yağ dokuda depolandığının saptanması bu bulguyu açıklayan önemli bir mekanizmadır. Vitamin D eksikliği olan obez hastalarda PTH seviyeleri de yüksektir. PTH düzeyinin yüksek olması da insülin duyarlılığını azaltabilir(82). Hiperparatiroidinin insülin duyarlılığının azalması, bozulmuş glukoz toleransı ve diabet prevalansının artması ile ilişkili olduğu, paratiroidektomi sonrasında açlık ve postprandial 2. saat plazma glukoz seviyelerinin düzeldiği yönünde kanırlat

mevcut. Bu nedenle parathormonun artmış olduğu durumlarda insülin direncinin görülmesi bu durumun resiprokal olduğunu göstermektedir(82).

Parathormonun artışının insülin duyarlılığını arttırmasını açıklayan mekanizmada kalsiyumun paradoksal davranışı da rol oynayabilir (PTH yükselmesi ile iyonize kalsiyumun da yükselmesi)(100). İnsülinin hedef dokuda etki gösterebilmesi için [Ca]²⁺ düzeyinin optimal (140 – 370 nM) olması gerektiği iddia ediliyor(103). Bazal intraselüler kalsiyum miktarının bu düzeyden daha fazla olması insüline karşı hücre cevabını da azaltabilir(103,104). Vitamin D eksikliği ve hipokalsemi ile tetiklenen ve yüksek PTH düzeylerine karşın paradoksal olarak artan [Ca]²⁺, bazal kalsiyum miktarının artmasına ve insülinin fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir(100).

Vitamin D nin insülin duyarlılığını düzeltmeye olan katısının bağımsız olup olmadığını belirlemeye yönelik yapılan çalışmaların sonucu değişkenlik göstermektedir(105). Diyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetersizliği gibi spesifik hasta grupları ile yapılan çalışmalar vitamin D nin rolünü ortaya koymaktadır(105). Bu hastalarda insülin sekresyonu azalıp insülin direnci artmıştır(106). Vitamin D tedavisi sonrasında glukoz toleransı ve insülin sekresyonun düzeldiği görülmüştür(107). Bu bulgular vitamin D nin PTH ve kalsiyumdan bağımsız etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır(107).

Buna rağmen, kalsiyum homeostazın düzenleyen faktörler birbirine bağlı olması ve yapılan çalışmalarda yüksek PTH, vitamin D eksikliği ve hipokalseminin her birinin insülin direnci artışına katkıda bulunduğunun saptanmış olması, hangi faktörün ön planda etkisinin bulunduğunun saptanmasının her zaman mümkün olmadığını göstermektedir.

Vitamin D ve tip-1 DM

İnsan çalışmaları

Yapılan birçok çalışmada coğrafi enlem ve tip 1 DM insidansı arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Yine çalışmalarda diyabet insidansı ve güneşiğine mağruz kalma arasındaki zıt ilişkiyi gösteren mevsimsel patern olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulgular derideki vitamin D üretimi ile tip 1 DM in birbiri ile ilintili olduğunu düşündürmektedir(82).

Bebeklerde vitamin D alımının tip1 dm gelişme riskini azalttığı yönünde kanıtlar vardır. Avrupa Birliğinin sponsorluğundaki diyabetin epidemiyolojisi ve önlenmesi çalışma grubunun araştırmasında vitamin D takviyesi alan çocuklarda almayanlara göre

çocukluk döneminde tip1 dm gelişme riskinin %33 daha az olduğu bulundu(82). Bununla birlikte yapılan bir doğum kohort çalışması yaşamın ilk yılında alınan 2000IU vitamin D tip 1 DM gelişme riskini azalttığını ve rikets şüphesi olanlarda çocukluk çağı diabetesinin gelişme insidansının 3 kat fazla olduğunu gösterdi(108). Dahası gebeliğin son trimesterinde alınan vitamin D nin adacık otoimmünitesi gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu görüldü(109). Ayrıca vitamin D yönünden oldukça zengin olan morina karaciğeri yağı alan gebelerin çocuklarında tip 1 DM riskinin azaldığı saptandı(110). İlginçtir ki; 7-12 ay aralığında morina karaciğeri yağı alanlar, 0-6 ay aralığında alanlara göre tip 1 M gelişimi açısından daha şansız(110). Bildirilerdeki bazı tutarsızlıklara rağmen, Zipitis ve Akoben tarafından yapılan bir meta-analizde infant döneminde alınan vitamin D takviyesinin tip 1 DM gelişimine karşı koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varıldı(82).

HAYVAN ÇALIŞMALARI

Spontan olarak otoimmün diabet gelişen ve tip 1 DM için hayvan modeli olan obez olmayan diabetik farelerde (NOD), 1,25(OH)2D3 verilmesinin ardından otoimmün diabet oluşumunun engellendiği görüldü. Ayrıca vitamin D eksikliği olan genç NOD farelerdetip 1 DM gelişimin hızlandığı saptandı. Ek olarak vitamin D analogu olan KH1060 'ın NOD farelerde diabetesin ortaya çıkışını önlediği görüldü, ayrıca devam eden insüliniti inhibe eden benzer bir bileşik de bulundu. Bu hayvan çalışmaları gösteriyor ki; vitamin D nin sadece tip 1 DM başlangıcını engellemede değil aynı zamanda hastalık sürecini durdurma da rolü olabilir(82).

Vitamin D ve Tip 2 DM

İnsan Çalışmaları

Tip 1 DM ile ilgili çalışmalardaki bulgulara benzer olarak, gözlemsel çalışmalar tip 2 diabet hastalarındaki glisemik kontrolün mevsimsel değişkenlik gösterdiği ve kışın kötüleştiğini gösterdi(111). Bu değişkenlik kısmi olarak, ultraviyole radyasyona maruziyetteki dalgalanmaların bir sonucu olarak vitamin D konsantrasyonundaki dalgalanmalarla açıklanabilir(111,112). Pankreatik β hücre fonksiyon defekti, insülin duyarlılığının azalması ve sistemik inflammasyonunda dahil olduğu Tip 2 DM gelişimine neden olan birçok faktör bulunmaktadır(82). Yukarıda da tartışıldığı üzere, vitamin D nin bu mekanizmaları etkilediği gösterildi ve bu nedenle tip 2 DM gelişimi ve metabolik kontrolünde önemli bir yere sahip olabilir.

Kombine vitamin D ve kalsiyum tedavisi kullanılan iki büyük randomize kontrollü çalışmada kombine tedavinin tip2 DM riskini azaltabileceği tespit edildi(113,114). Böylece tip2 DM tedavisinde kalsiyumun, vitamin D' nin veya her ikisinin rolü olabileceği gösterilmiş oldu.

Vitamin D ile tedavi edilen osteomalazi hastalarında kan glukoz seviyelerinin iyileştiği yönünde kanıtlar mevcut, ayrıca çalışmalarda vitamin D ve açlık plazma glukozu arasında ve vitamin D ve oral glukoz yüklemesi sonrasında bakılan kan glukoz konsantrasyonu arasında ters korelasyon olduğu görüldü. Bunun yanı sıra vitamin D düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında da pozitif korrelasyon olduğu saptandı(82).

Populasyon çalışmalarında tip 2 DM ve metabolik sendrom ile ilişkili olarak hipovitaminoz D konusu da araştırıldı. 23,000 erişkinin dahil edildiği büyük bir kesitsel çalışmada Kafkas ırkı ve Meksikalı Amerikalılarda insülin direnci vitamin D ile ters korrele olduğu görüldü. Afrikalı Amerikalılarda ise vitamin D ve insülin direnci arasında korelasyon bulunmadı(115). Bu bulgular daha önceki araştırmalarda saptanan vitamin D, PTH ve kalsiyuma karşı duyarlılığın beyazlara göre siyahlarda daha az olmasının sonucu olabilir. Diğer kesitsel çalışmalarda da düşük vitamin D seviyelerinin tip 2 DM (105-107) ve IGT ile ilişkili olduğu görüldü(82).

Çalışmalar ve vaka sunumları gösteriyor ki; IGT ve tip 2 DM tanısı konulan vitamin D eksikliği olan gruplarda yapılan vitamin D replasmanı sonrasında HGBA1C düzeylerinin yanı sıra insülin sekresyonu ve glukoz toleransı da düzelebilmektedir. Ayrıca gözlemsel bir çalışmadan elde edilen bilgilere göre, vitamin D eksikliği olan sağlıklı bir insanda yapılan vitamin D replasmanı insülin duyarlılığını %60 oranında iyileştirmekte ve bu etki hem roziglitazn hem de metformin tedavisinden daha etkili olmaktadır(82). Ek olarak, 17 yıllık bir izlem dönemini kapsayan bir kohort çalışmada, 25(OH)D3 düzeyleri ile tip 2 DM insidansının anlamlı olarak ters orantılı olduğu bulundu. Bunun yanı sıra 17 ve 22 yıllık izlem dönemlerini kapsayan iki kohort çalışmanın verileri tip 2 diyabete karşı korumada vitamin D düzeylerinin yüksek olduğunu gösterdi(82). Veriler çoğu zaman çelişmekte, çünkü bazı çalışmalarda vitamin D tedavisinin açlık kan glukozu, glukoz toleransı veya insülin duyarlılığı üzerine yararlı bir etkisi olmadığı görüldü(82). Diyabetik olmayan bay ve bayanların dahil edildiği kısa süreli iki prospektif çalışmada vitamin D replasmanının ardından açlık kan glukozu ve insülin duyarlılığında bir değişiklik görülmedi(82). IGT tanısı alan ve vitamin D eksikliği saptanan bir grupta yapılan başka bir prospektif çalışmada ise vitamin D replasmanın

faydası olmadığı saptandı ve postmenopozal diyabetik olmayan kadınlarda vitamin D replasmanın açlık kan glukoz düzeylerine herhangi bir etkisi olmadığı görüldü(82). Sonuçlardaki uyumsuzluğu açıklamak oldukça güç olmakla beraber, bunun nedeni çalışmaların farklı populasyonlarla yapılması, farklı etnik grupların vitamin D tedavisine yanıtının farklılık göstermesi ve vitamin D nin endokrin etkisinin değişkenliğine neden olabileceği düşünülen VDR gen polimorfizminin varlığı olabilir (82).

Hayvan Çalışmaları

Vitamin D eksikliği ratlarda insülin sekresyonunun azalmış olduğu (96) ve vitamin D replasmanı ile glukoz tolerans testine insülin sekresyon cevabının arttığı görüldü. Bu artışın kalsiyumdan bağımsız olduğu, vitamin D eksikliği olan ratlarda yapılan kalsiyum replasmanının insülin sekresyonunda artışa yol açmadığı belirtildi. Ayrıca vitamin D eksikliği olmayan deneysel tip 2 DM hayvan modelinde (obez Wistar ratları), vitamin D'nin plazma glukoz konsantrasyonunu %40 a kadar düşürdü bulundu(82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak-Haziran 2014 tarihleri arasında İstanbul Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışmayı kabul eden hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya 206 Tip2 Diyabet tanılı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 34 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 240 kişi katıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 25-81 yaş arası erkek veya kadın olan,
2. Tip 2 Diabetes Mellitus tanı kriterlerine sahip olan
3. Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Prediyabet tanılı ve Tip1 Diyabet tanılı hastalar
2. Makrovasküler komplikasyon gelişmiş olan hastalar
3. Kemik metabolizma bozukluğu (osteoporoz veya osteopeni) olup bu nedenle ilaç tedavisi almakta olan hastalar
4. Primer hiperparatiroidisi olan hastalar
5. Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar ve steroid grubu ilaç kullanan hastalar

Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ADA kriterlerine göre açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konuldu(tablo-1).

D vitamini düzeyi <10ng/ml ciddi eksiklik, < 20ng/ml vitamin D eksikliği, 20-30ng/ml vitamin D yetersizliği, >30ng/ml normal olarak değerlendirildi(tablo-3).

Çalışma için Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alındı (Tarih: 02.01.2012 ve No: 2012/01/03).

Çalışma başlangıcında hastaların yaş, cinsiyet, hastalık yaşı, diyabete yönelik ve eşlik eden hastalıklara yönelik aldığı tedavi, boy, kilo, eşlik eden hastalıkları, retinopati, nefropati, nöropati, hipertansiyon, hiperlipidemi, hipotiroidi varlığı kaydedildi (EK-1).

Hastalar çalışmaya dahil edilmeden çalışmayla ilgili bilgilendirilerek yazılı olayları alındı (EK-2).

Andropometrik ölçümler: Hastalar en az 10 dakika istirahatten sonra, tansiyonları supin pozisyonunda, iki koldan uygun manşonlu, civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkof faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi. Vücut ağırlığı, bel çevresi ve boy oda giysileri ile açken ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi, arcus kostarium ile spina iliaca anterior superiorarasındaki en dar çap olarak kabul edilerek ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ) kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek hesaplandı (ağırlık/boy², kg/m²).

Biyokimyasal ölçümler: 12 saat açlık sonrasında ölçülen glukoz, üre, kreatinin, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, AST, ALT, LDH, TSH, PTH, kalsiyum fosfor, albumin, HbA1C, İnsülin düzeyi hastanın dosyasına kaydedildi. Kuru düz tüplere alınan kan örnekleri pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 3000 devir/dakika santrifuj edilerek serumlara ayrıldı. Örnekler önceden belirlenmiş laboratuara gönderilene kadar -20 °C soğukta muhafaza edildi.

PTH ve 25(OH)D; Elecsys 2010 cihazında, ECLIA (Elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile çalışıldı.

Tüm hastaların tam idrar tahlilleri bakıldı. Ayrıca mikroalbuminüri için hastalara sabah ilk idrarı takiben plastik şişelere 24 saatlik idrarları toplatıldı. Hastalara biriktirme işleminden önce egzersizden sakınmaları söylendi. Üriner enfeksiyon ve kalp yetersizliği dışlandı. Mikroalbuminüri değerlendirilirken aşağıdaki değerler esas alındı:

- (1) Normoalbuminüri: <30 mg/24h
- (2) Sınırdaki değer: 30-45 mg/24h
- (3) Mikroalbuminüri: 30-300 mg/24h (61).

Tüm hastalar tip 2 diyabetin rutin önerilen göz kontrolü için göz hastalıkları polikliniğine yönlendirildi ve retinopati varlığı not edildi.

Tüm hastalar nöropati varlığı açısından sorgulandı, şikayeti olan hastalar nöroloji polikliniğine yönlendirildi. Hastaların diyabetik nöropati varlığı not edildi.

Serum kolesterol >200mg/dl, LDL >100mg/dl ve trigliserid düzeyleri >150 mg/dl olan ve ya daha önceden ispatlanmış hiperlipidemisi olup tedavi alan hastalar hiperlipidemi olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin normal dağılıma uygunlukları değerlendirilmiş olup, normal dağılım göstermeyen Trigliserit, Trigliserit/HDL oranı, CRP, Ferritin ve PTH değişkenlerine Logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test; olgu sayısı sebebiyle normal dağılım göstermeyen üç grup ve üzeri değerlendirmelerde ise Kruskal Wallis test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Yates'continuity correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak-Haziran 2014 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Polikliniğine başvuran toplam 240 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 26 ile 81 arasında değişmekte olup ortalama 54.70 ± 10.71 yıldır. Olguların %40.8'i (n=98) erkek, %59.2'si (n=142) ise kadındır.

Diyabet olgularının süreleri ortalaması $7,51 \pm 7,43$ yıl olarak saptanmıştır. DM olgularının %78,2'si 10 yıl altında; %21,8'i ise 10 yıl üzerinde diyabetli olgulardır.

Tablo 4: Gruplar arasında tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

		Total (n=240)	DM (n=206)	Control (n=34)	^a p
		Mean±sd	Mean±sd	Mean±sd	
Age (years)		54.70±10.71	55.67±10.43	48.82±10.63	0.001**
BMI		31.37±6.17	32.03±6.22	27.34±3.99	0.001**
Bel çevresi		103.57±14.12	105.03±14.21	94.71±9.80	0.001**
Sistolik		129.05±19.66	130.79±20.45	118.53±8.40	0.001**
Diyastolik		75.15±11.45	75.34±11.94	73.97±7.86	0.389
AKŞ		172.40±83.60	186.75±81.66	85.47±11.34	0.001**
		n (%)	n (%)	n (%)	^b p
Cinsiyet	Erkek	98 (40.8)	81 (39.3)	17 (50.0)	0.324
	Kadın	142 (59.2)	125 (60.7)	17 (50.0)	

^aStudent's t test

^bYates' continuity correction test

**p<0.01

DM grubu olguların yaşlarının kontrol grubu olguların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyük olduğu saptanmıştır (p:0.001; p<0.01).

DM grubu olguların BMI değerlerinin ve bel çevresi ölçümlerinin kontrol grubu olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek/büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla; p:0.001; p:0.001; p<0.01).

DM grubu olguların sistolik kan basıncı ve açlık kan şekeri değerlerinin kontrol grubu olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p:0,001$; $p:0.001$; $p<0.01$). Diyastolik kan basıncı değerleri bakımından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

DM grubu olguların %26.7'si ($n=55$) sigara kullanmakta olup kontrol grubunda sigara kullanan olgu gözlenmemiştir.

Tablo 5: DM olguların sigara ve ilaçlara göre dağılımı

(n=206)	n	%
Sigara kullanımı	55	26.7
OAD	125	60.1
OAD+İnsülin	49	23.8
İnsülin	13	6.3
Antihipertansif	91	44.2
Antilipid	77	37.4

DM grubu olguların %26.7'sinde ($n=55$) sigara kullanımı olduğu saptanmıştır.

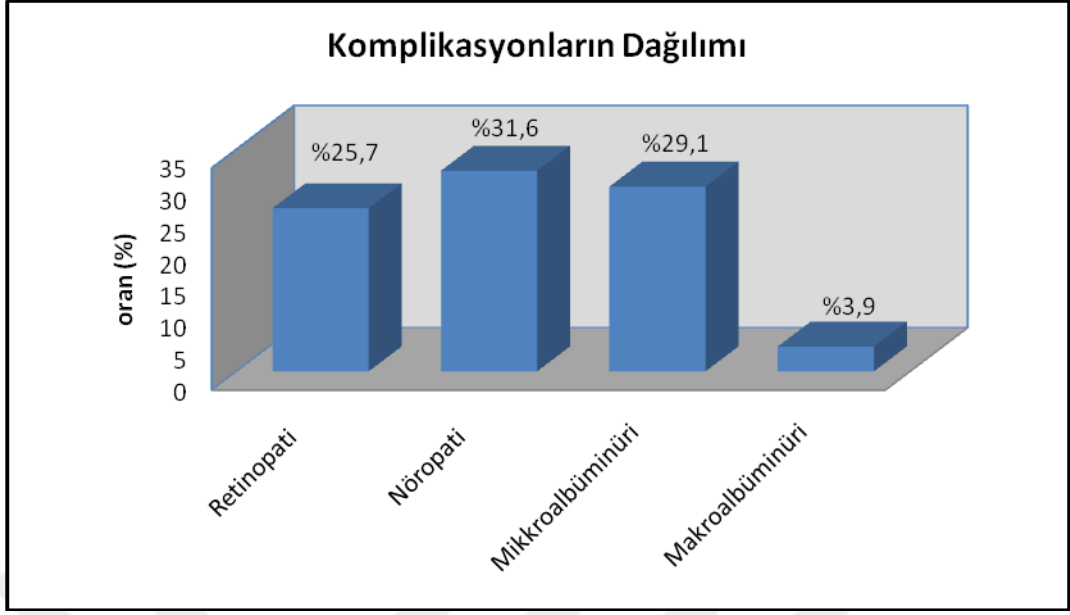
DM grubu olguların %60.1'inde ($n=125$) sadece OAD kullanımı, %23.8'inde ($n=49$) OAD ve insülin kullanımı, %6.3'ünde ($n=13$) sadece insülin kullanımı, %44.2'sinde ($n=91$) antihipertansif ilaç, %37.4'ünde ($n=77$) ise antilipid ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6: DM olguların; komplikasyonlara göre dağılımı

(n=206)	n	%
Retinopati (n=203)	53	25.7
Nöropati (n=203)	65	31.6
Mikro/makroalbuminüri		
Yok	138	67.0
Mikroalbuminüri	60	29.1
Makroalbuminüri	8	3.9
Komplikasyon	129	62.6
Komplikasyon sayısı		
Yok	77	37.4
1. Komplikasyon	79	38.3
2. Komplikasyon	43	20.9
3. Komplikasyon	7	3.4

DM grubu olguların %25,7'sinde (n=53) retinopati, %31,6'sında (n=65) nöropati, %29,1'inde (n=60) mikroalbuminüri% 3,9 (n=8) makroalbuminüri olduğu saptanmıştır. Bu üç komplikasyondan herhangi birini gösterenlere komplikasyon var dersek olguların % 62,6 (n=129) komplikasyon saptanmıştır.

Hiç komplikasyon göstermeyen %37,4 (n=77) olgu; tek komplikasyon gösteren %38,3 (n=79) olgu; iki komplikasyon gösteren %20,9 (n=43) olgu ve üç komplikasyonun da gösteren %3,4 (n=7) olgu vardır.



Şekil 1: Komplikasyon sıklığının dağılımı

Tablo 7: D vit düzeyleri dağılımı

		DM	Control
		Mean±sd	Mean±sd
D vitamini;	ort+SD	11.16±3.99	15.58±3.16
	Min-mak	3,78-23,02	7,35-28,71
		n (%)	n (%)
Ciddi Yetersizlik (<10)		89 (43,2)	2 (5,5)
Eksiklik (10-20)		114 (55,3)	16 (44,5)
Yetersizlik (20-30)		3 (1,5)	18(50)

DM olguların D vitamini düzeyleri 3,78 ile 23,02 arasında değişmekte olup ortalaması 11,16±3,99 dur. Burada olguların %43,2'sinde ciddi yetersizlik; %55,3'ünde eksiklik ve %1,5'inde yetersizlik saptanmıştır.

Kontrol grubunun D vitamini düzeyleri 7,35 ile 28,71 arasında değişmekte olup ortalaması 15,58±3,16 dır. Burada olguların %5,5'inde ciddi yetersizlik; %44,5'inde eksiklik, %50' sinde yetersizlik saptanmıştır.

Tablo 8: Gruplar arasında klinik verilerin değerlendirilmesi

(n=240)	DM	Control	^a p
	Mean±sd	Mean±sd	
HbA1C	8.70±2.28	5.43±0.51	0,001**
T.kolesterol	207.69±48.76	213.62±36.36	0,498
Trigliserid [•]	162,52±1,64	141,41±1,56	0,128
HDL	48.32±11.51	48.47±13.05	0,946
LDL	125.29±45.74	127.94±31.71	0,746
CRP [•]	5,05±2,03	2,29±1,83	0,001**
ESR	26.88±13.69	19.56±5.65	0,001**
Lökosit	7470.39±1725.26	6600.00±1663.69	0,007**
Ferritin [•]	51,42±2,77	33,59±2,23	0,025*
Kalsiyum	9.29±0.48	9.24±0.59	0,626
Fosfor	3.45±9.54	3.34±0.51	0,278
Albumin	4.30±0.33	4.21±0.46	0,140
PTH [•]	51,75±1,49	43,44±1,46	0,018*
D vitamin	11.16±3.99	15.58±3.16	0,010*
GFR	121.13±49.82	162.00±81.03	0,007**

^aStudent's t test

*p<0,05

**p<0,01

[•] Log dönüşüm uygulanmıştır

DM grubu olguların HbA1C, CRP, ESR, lökosit, ferritin, PTH, değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, GFR ve D vitamin değerlerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla; p:0,001; p:0,001; p:0,001; p:0,007; p:0,025; p:0,018; p:0,007; p:0,010; p<0.05).

Total kolesterol, HDL, LDL, kalsiyum, fosfor, albümin değerleri bakımından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 9: DM grubunda D vitamini ile diğer parametrelerin ilişkisi

	VitD vitamini	
	r	p
Age (years)	-0.057	0.414
Duration of diabetes	-0.086	0.221
BMI	-0.129	0.048*
Bel çevresi	-0.072	0.304
Sistolik	-0.085	0.223
Diastolik	0.035	0.619
AKŞ	0.086	0.221
HbA1C	0.129	0.045*
T.kolesterol	-0.025	0.727
Trigliserid	-0.047	0.507
HDL	0.092	0.190
LDL	-0.066	0.347
CRP	-0.030	0.672
ESR	-0.062	0.375
Lökosit	-0.006	0.927
Ferritin	0.040	0.564
Kalsiyum	0.128	0.067
Fosfor	-0.054	0.442
Albumin	0.046	0.515
PTH	-0.170	0.015*
GFR	-0.025	0.726

*r:Pearson korelasyon katsayısı***p<0,05*

DM grubu olgularda; Vitamin D düzeyi ile BMI ve HbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,048$, $p<0,045$). D vitamini düzeyi ile yaş, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, HbA1C, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, CRP, ESR, lökosit, ferritin, kalsiyum, fosfor, albümin ve GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Vitamin D vitamini düzeyi ile PTH değerleri arasında negatif yönde %17.0 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (r:-0.170; p:0.015; p<0.05).

Tablo 10: Komplikasyonlara Vit D'nin etkisi

		N	Vit-D (ng.ml)		^a p
			Ortalama	SD	
Retinopati	Yok	180	10,92	3,90	0,942
	Var	53	10,88	4,01	
Noropati	Yok	168	10,97	3,89	0,733
	Var	65	10,77	4,01	
Mikroalbümnüri (medyan)	Yok	138	11,04 (10,25)	4,16	^b 0,967
	Mikroalbüminüri	60	10,78 (10,11)	3,35	
	Makroalbüminüri	8	2,97 (10,92)	5,98	
Komplikasyon	Yok	77	11,29	4,25	0,701
	Var	129	11,09	3,84	
Komplikasyon sayısı (medyan)	Yok	77	11,29 (10,48)	4,25	^b 0,117
	1 Komplikasyon	79	11,68 (11,33)	3,94	
	2 Komplikasyon	43	10,11 (9,14)	3,56	
	3 Komplikasyon	7	10,31 (9,02)	3,38	

^aStudentt test

^bKruskal Wallis test

Retinopati, nöropati ve mikroalbüminüri varlığına göre 25(OH)D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Herhangi bir komplikasyon varlığına var diyerek yaptığımız sınıflamaya göre de VitD ölçümleri arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Komplikasyon sayılarını baz aldığımızda vitamin D ölçümleri arasında yine anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 11: Sigara kullanımına göre Vit D'nin değeri

		Vit-D (ng.ml)			^a p
		N	Ortalama	SD	
Sigara Öyküsü	Yok	151	11,13	34,2	0,840
	Var	55	11,26	4,91	

Student t test

Sigara kullanımına göre vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) çevresel ve genetik faktörlerin önemli olduğu heterojen bir hastalıktır. Erken evrede başlayan insülin rezistansı yanında pankreatik β -hücre disfonksiyonu da DM patogeneğinde önemli bir rol oynar. DM, tüm yaş gruplarında görülen, ülkemizde ve dünyada prevalansı hızla artan, yaşam boyu tıbbi bakım gerektirmesi yanında önemli kronik komplikasyonları da olan kronik bir hastalıktır (116).

Diyabetik hastalarda sıkı glisemik kontrol ile, diyabetik vasküler komplikasyon gelişiminin ve progresyonunun geciktirilebileceği gösterilmişse de bu strateji tüm hastalarda yeterli olmamaktadır(117). Bu nedenle diyabetik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde farklı kavramlar üzerinde durulmaktadır.

Son yıllarda Vitamin D reseptörünün ve Vitamin D'yi aktive eden enzimlerin kemik ve mineral metabolizması ile ilgili hücreler dışı hücrelerde de varlığının keşfi ile Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir. Vitamin D'nin klasik olmayan bu etkilerinin insan sağlığı için önemi ve Vitamin D eksikliğinin tüm dünyada yaygın olarak saptanması konuya olan ilgiyi arttırmıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında Vitamin D'den fakir diyet ile beslenen hayvanların diyetin 2. ayında pankreatik insülin sekresyonunda azalma ve bu deney hayvanlarında glukoz intoleransının geliştiğinin gösterilmiş olması Vitamin D'nin endokrin pankreas için gerekli olduğuna işaret etmiştir (118). Daha sonra Vitamin D reseptörünün pankreasta özellikle insülin sekrete eden beta hücrelerde gösterilmesi Vitamin D ve diyabet ilişkisini kuvvetlendirmiştir. Hipovitaminozis D tüm dünyada yaygındır, diyabetik hastalarda da D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur (119). Bazı gözlemsel çalışmalarda yeni tanı konulmuş tip 1 diyabetiklerde düşük D vitamini düzeyi saptanmıştır (120). Gazi Üniversitesi Endokrinoloji Bölümünde yapılan bir çalışmada ise Tip 2 diyabetik hastaların %39'unda Vitamin D eksikliği saptanmış, Vitamin D eksikliğinin özellikle kapalı giyim tarzı olan diyabetik kadınlarda daha belirgin olduğu görülmüştür (121).

Çalışmalarda adacık hücrelerinin 1,25(OH) Vitamin D3 ile stimülasyonu ile sitozolik kalsiyum düzeyinin arttığı ve intrasellüler kalsiyum düzeyinin artışı ile insülin sekresyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir (122,123). İnsülinin beta hücresinden ekzositozu kalsiyum bağımlıdır. Vitaminin D'nin diyetle alımındaki eksiklik sonucu

ekstrasellüler ve intrasellüler kalsiyum dengesindeki bozukluğun insülin sekresyonunda değişikliğe yol açabileceği düşünülmektedir (124).

Tüm bu araştırmalardan yola çıkarak, çalışmamızda tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu artık kanıtlanmış olan vitamin D'nin, diyabetik hastaların metabolik parametreleri ile mikrovasküler komplikasyonları ve hastaların glisemik kontrol durumları ile ilişkisini araştırdık. Bu amaçla iç hastalıkları polikliğine başvuran 81 erkek 125 kadın olmak üzere toplam 206 tip 2 diyabet tanılı hastada diyabetik hasta takibinde kullanılan rutin glisemik parametrelere ek olarak mikrovasküler komplikasyonları araştırdık ve hastaların D vitamin düzeylerini kontrol grubu (n=34) ile karşılaştırdık.

Optimal D vitamini düzeyi halen tartışılmakla birlikte serum 25(OH)D konsantrasyonu alt limitinin 15-36ng/ml aralığında olması gerektiği düşünülmektedir(129). Bu güne dek yapılan çalışmalarda D vitamini için birçok farklı limit değer kullanılmıştır fakat Malabanan ve arkadaşları serum 25(OH)D konsantrasyonunun 50nmol/l (20ng/ml) altındaki değerlerde serum PTH konsantrasyonunun artma eğiliminde olduğunu göstermiştir(125). Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizlerinde 20ng/ml değerini sınır değer olarak alındı. Tip 2 DM tanılı hastalarımızın ortalama serum 25(OH)D konsantrasyonları 11.16 iken, kontrol grubunkisi 15,58 saptandı. Tip 2 DM grubu olgularının D vitamini değerlerinin kontrol grubu olgularının değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır(p<0,05). Fakat görülmektedir ki sağlıklı olarak kabul edilen popülasyonda dahi D vitamini ortalaması 20ng/ml altındadır. Bu bulgular, tüm dünya ülkelerinde sıklıkla görülen 25(OH)D vitamini eksikliğinin ülkemizde de yaygın olabileceğini öngörmektedir.

Bu çalışmada Tip 2 DM hasta popülasyonunda BMI ile serum vitamin D düzeylerinin ilişkili olduğunu gösterdik. Yapılan çalışmalarda obez deneklerin obez olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük serum 25(OH)D düzeyleri ile daha yüksek serum iPTH düzeylerine sahip olduklarını gösterdi(126). Buna ek olarak Amerika Birleşik devletleri genel popülasyonu ile yapılan bir çalışmada da serum 25(OH)D düzeylerinin vücut yağ kitlesi ile negatif ilişkili olduğu saptandı.(127) Sonuçlarımız önceki çalışmaları destekler nitelikteydi. Bu bulgular vitamin D'nin yağ dokuda depolanması nedeni ile obez popülasyonda biyoyararlanımının düşmesi ile açıklanabilir.

D vitaminin glisemik kontrol üzerindeki etkileri halen araştırılmaktadır. Bu konuda Sabherwal ve arkadaşlarının tip 2 DM hastalarında yaptığı bir çalışmada vitamin D ve kalsiyum replasmanı sonrasında hastaların HbA1C düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşüş saptanmıştır(128). Bizim bulgularımız da HbA1C düzeyleri ile D vitamini düzeylerinin korele olduğunu göstermektedir.

Mikroalbuminüri ve makroalbuminüri varlığına göre vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Ayrıca, D vitamini ile mikrovasküler komplikasyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Suzuki ve arkadaşlarının 581 hastada yaptığı çalışmada serum 25(OH)D₃ konsantrasyonu ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış. Bunun sebebinin de çalışmaya kreatinin değeri 2mg/dl'nin üzerindeki hastaların dahil edilmemesi olabileceği belirtilmiş. Bununla birlikte aynı çalışmada vitamin D düzeyinin azalmasıyla birlikte mikrovasküler komplikasyon sayısının arttığı gözlemlenmiştir(129). Suzuki ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak çalışmamızda kreatinin değeri 2mg/dl' nin üzerindeki hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ve bununla birlikte hasta sayısının az oluşu mikroalbuminüri ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki bulunmaması konusunda rol oynamış olabilir.

1996'da yapılan bir çalışmada ise masif proteinüride (>3gr/gün) serum 25(OH)D konsantrasyonun düşük olduğu saptanmıştır(130). NHANES III kapsamında 15,068 erişkin ile yapılan büyük bir araştırmada 25(OH)D konsantrasyonunun azaldıkça albuminürinin arttığı gözlemlenmiştir(131). Bizim çalışmamızda ise yalnızca 8 hastada masif proteinüri gözlemlendi ve D vitamini düzeyi ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından bir diğeri olan retinopati ile ilgili çalışmalardan birinde, Payne ve arkadaşları özellikle proliferatif diyabetik retinopati tanılı diyabetik hastalarda 25(OH)D konsantrasyonunun anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir(132). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada diyabetik retinopati olmayan hastalarda karşılaştırıldığında diyabetik retinopatili hastalarda 25(OH)D konsantrasyonun anlamlı olarak düşük olduğu saptandı(133). Patrik ve arkadaşları diyabetik retinopati ile vitamin D eksikliği prevelansının ilişkili olduğunu gösterdi fakat bunun yanında diyabetik retinopati ciddiyetiyle 25(OH)D konsantrasyonu arasında korelasyon bulunamadı(134). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %25,7' sinde diyabetik retinopati saptandı. Bununla birlikte yapılan çalışmaların aksine D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu.

Araştırmalar vitamin D'nin nörotropik bir madde olduğuna işaret etmekle birlikte, diyabetik nöropatik ağrıdaki rolünü henüz net olarak açıklayamamaktadır(135). Vitamin D eksikliğinin diyabetik sinir hasarına yol açarak nosiseptör fonksiyonunu bozabileceği ve sonuç olarak ağrı eşiğini diyabetik olmayan popülasyona göre daha aşağılara çekebileceği  ne sürülmektedir (136). Lee ve Chen diyabetik hastalara verilen 3 aylık vitamin D takviyesinin nöropatik semptomları %50 oranında azalttığı kanıtlamıştır(135). Bunun yanında bazı çalışmalarda vitamin D eksikliğinin diyabetik periferik retinopati için HbA1C ve diyabet yaşından bağımsız bir risk faktörü olabileceği vurgulanmaktadır(137). Çalışmamız diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi nöropatik semptomlar ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir.

6. ÖZET

AMAÇ: D vitamini klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak kabul edilmektedir. Vitamin D reseptörlerinin (VDR) birçok dokuda keşfi ile D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışında da birçok fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, diyabet, obezite, metabolik sendrom vitamin D ile ilişkisi en çok araştırılan hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda da tip2 diyabette komplikasyon sıklığının D vitamini eksikliği ile birlikte arttığı görülmüştür.

Bu çalışmada Tip 2 DM hastalarında serum 25-OHD düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonların ilişkisi araştırılmıştır.

METOD: Çalışma Ocak-Haziran 2014 tarihleri arasında İstanbul Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniğinde izlenen hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya 206 Tip 2 Diyabetik hasta ve 36 sağlıklı kişi olmak üzere 240 kişi alındı. Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ADA kriterlerine göre açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konuldu. D vitamini düzeyi <10ng/ml ciddi eksiklik, < 20ng/ml vitamin D eksikliği, 20-30ng/ml vitamin D yetersizliği, >30ng/ml normal olarak değerlendirildi

BULGULAR: Diyabetik hasta grubunda D vitamini düzeyleri 3,78 ile 23,02 arasında değişmekte olup ortalaması $11,16 \pm 3,99$ olup kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktür. Vit D düzeyi ile BMI ve HbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,048$, $p < 0,045$). Retinopati, nöropati ve mikroalbuminüri varlığına göre Vit D3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

SONUÇ: Tip2 Diyabet olgularında D vitamini düzeyi düşük bulundu, fakat mikrovasküler komplikasyonlar ile anlamlı bir ilişki kurulamadı.

7. KAYNAKLAR

1. Tanyeri F. Diabetes mellitus tanım ve sınıflandırma. Aktüel Tıp Diabet Forumu 2002;7:4-10.
2. Yılmaz T. Diabetes mellitusun tanı kriterleri ve sınıflaması. T. Yılmaz, M. Bahçeci, A. Büyükbeşe (eds), Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi, birinci baskı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı,2003.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. Epub 2013 Feb 14.
4. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. JAMA. 2004 Nov 24;292(20):2495-9.
5. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. Am J Health Syst Pharm. 2004 Jan 15;61(2):160-73; quiz 175-6. Review.
6. Goldberg RB. Cardiovascular disease in patients who have diabetes. Cardiol Clin. 2003 Aug;21(3):399-413, vii. Review.
7. Kikkawa R, Koya D, Haneda M. [Diabetic nephropathy--progress in its preclinical and clinical studies]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2003 Sep 10;92(9):1650-61. Review. Japanese.
8. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathyA clinical update. Diabetologia. 2002 Dec;45(12):1617-34. Epub 2002 Nov 16. Review.
9. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Hewison M, Chiba H, Uitterlinden AG, Pols HA, van Leeuwen JP. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1alpha-hydroxylase expression and activity in human bone cells. FASEB J. 2006 Nov;20(13):2417-9. Epub 2006 Oct 5.
10. Pols HA, Birkenhäger JC, Foekens JA, van Leeuwen JP. Vitamin D: a modulator of cell proliferation and differentiation. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990 Dec 20;37(6):873-6. Review.

11. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001 Dec;15(14):2579-85. Review.
12. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1717S-20S. Review.
13. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S. Review.
14. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 May;89-90(1-5):121-5.
15. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*. 1967 Mar;3(1):47-9.
16. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):820-5.
17. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. International Edition. 2109-2143.
18. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1988 Nov 15;62(16):1109-12.
19. World Health Organization, International Diabetes Federation. *Diabetes Action Now*. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. WHO, Switzerland, 2004
20. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 4th Edition, Brussels, 2009.
21. Zimmet P., Williams J., de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford, New York, Oxford University Press, 1635-1646.
22. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 107-21.

23. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
24. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28:2130-5
25. Satman İ, TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya.
26. TEKHARF Çalışması ,2009
27. Lavin N. Manuel Of Endocrinology & Metabolism .3rd Edition 2002. S:630
28. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 4. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2013.
29. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*.2003;26:3160-7.
30. Sandıkçı S. Diabetin kronik komplikasyonları. *Folia, Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi* 2004; 4(1): 5-12.
31. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AC, Hadden D, Turner CR, Rholman R on behalf of the UK Prospective Diabete Group Study. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35). *BMJ* 2000; 321: 405-412
32. Atkinson MA, Maclaren NK: The pathogenesis of insülin dependent diabetes .N.England. *J.Med.*331:1428-1436,1994.
33. Baekkeskov S, Neilsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins .*Nature* 298:167-169,1982.
34. Lu J, Li Q, Xie H, Chen Z, Borovitskaya AE, Maclaren NK, Notkins AL, Lan MS. Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase IA-2 Beta, as an autoantigen insulin dependent diabetes mellitus :precursor of the 37-kDa tryptic fragment *Proc Natl Acad Sci USA* 93:2307-2311,1996.
35. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S, Quattrin T, Maclaren NK. Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes *J.Clin Endocrinol Metab* 80:3739-3743,1995.

36. Huang W, Connor E, Dela Rosa T, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, SheJX, Maclaren NK. Although DR3-DRQB1 may be associated with multiple component 63 disease of autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DRQB1*03:02 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity J Clin Endocrinol Metab 81:1-5, 1996.
37. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabet Med 11:299-303, 1994.
38. Banerji M, Lebovitz H: Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. Diabetes. 38:784-792, 1989.
39. Eisenbarth GS, Type 1 diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition. Section 3, Ch 23. Lippincott Williams & Wilkins 2005; 399-42, 433.
40. Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. J Intern Med 1993; 243:127-38.
41. De Fronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989; 38: 387-95.
42. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64: 1169-73.
43. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Rev 1997; 5:177.
44. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. Diabetes 1993; 42: 1642-63.
45. Powers AC. Diabetes Mellitus. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed, McGraw Hill Companies, USA, 2005; 2152-80.
46. Gedik O. Diabetes Mellitus. Ed: Yasovul Ü., Hacettepe İç Hastalıkları. 2.baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2004; 495-529.

47. Lebovitz HE. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. Ed: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, Joslin' s diabetes mellitus. 14 th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Boston, 2005; 687-710.
48. Keskin O, Balcı B.Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. Kafkas J Med Sci 2011; 1(2):81–85.
49. Parmaksız İ. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri. Marmara Medical Journal.2011;24:141-8.
50. Harrison's Principles of Internal Medicine 2005 Braunwald.
51. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. Diabetes Care 31:S12-S54, 2008.
52. Klein R: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 18:258–268, 1995.
53. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW: Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. Am J Kidney Dis 31:947–953, 1998.
54. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, Schachat AP: Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology 112:799–805, 2005.
55. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329:977–986, 1993.
56. UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 352:837–865, 1998.
57. UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 317:703–713, 1998.
58. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, III, Klein R: Diabetic retinopathy. Diabetes Care27:2540–2553, 2004.

59. DCCT: Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 23:1084–1091, 2000.
60. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (Suppl 2):64-78.
61. İpbüker A. Diyabetik nefropati erken tanı,korunma ve tedavisi.İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diyabetes Mellitus Sempozyumu.1997;53-60.
62. Parving HH, Ostorby R, Anderson PW, Hsuoh WA. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM (ed). *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1864-92.
63. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339:69-75.
64. Fioretto P, Vestra MD, Saller A, Mauer M. Renal structure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. In: Mogensen CE (ed). *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*.5th ed. Norwell: Kluwer Academic Publishers, 2000: 225-36.
65. 6. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Mauer SM. Sequential renal biopsies in IDDM patients: Structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int* 1995; 48:1929-35.
66. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):94-98.
67. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A.Diyabetik Nefropati.Hacettepe Tıp Dergisi.2004;35: 12-17.
68. Mauer SM, Chavers BM, Steffes MW. Should there be expanded role for kidney biopsy in the management of patientscwith Type 1 diabetes? *Am J Kidney Dis* 1990; 16:96-100.
69. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicatedcwith non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 1996; 39:1638-45.

70. Parving HH, Gall MA, Skott P, et al. Prevalance and causes of albuminuria in noninsulin dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41:758-62.
71. Abdel-Rahman E, Bolton WK. Pimagedine: A novel therapy for diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:565-74.
72. Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: Insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000; 26:254-64.
73. Said G. Diabetic Neuropathy: on updata. *J Neurol* 1996; 243: 431–440.
74. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. *Seminers in Neurology* 1996; 16: 107–113.
75. Bird SJ, Brown MJ. The Clinical Spectrum of Diabetic Neuropathy. *Seminers in Neurology* 1996; 16: 115–121.
76. Terzi M, Cengiz N, Onar MK. Diyabetik Nöropati. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*. 2004;21(1):39-49.
77. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997; 46: 54–8.
78. Said G, Slama G, Selura J. Progressive Centripetal degeneration of axons in small fibre type diabetic poltneuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1983; 106: 791–807.
79. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, et al. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 454–459.
80. Fıçioğlu C, Aydın A, Hakan M, Kızıltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Türk J. Pediatr* 1994; 36: 97–104.
81. Kızıltan ME. Diabet ve Periferik nöropati. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu. 1997; 69-77.
82. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr*. 2009;35:11-17.
83. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2012.s:19.
84. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5):662-87.

85. Bikle DD. Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocr Rev.* 1992;13(4):765-84.
86. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006;96(2):252-61.
87. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2005;48(6):1038-50.
88. Vendrell J, Gutierrez C, Pastor R, Richart C. A tumor necrosis factor-beta polymorphism associated with hypertriglyceridemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1995;44(6):691-4.
89. Fernández-Real JM, Vendrell J, Ricart W, Broch M, Gutiérrez C, Casamitjana R, Oriola J, Richart C. Polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha receptor 2 gene is associated with obesity, leptin levels, and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000;23(6):831-7.
90. Vozarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC, Gallart L, Hanson RL, Gruber JD, Ricart W, Vendrell J, Richart C, Tataranni PA, Wolford. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet.* 2003;112(4):409-13.
91. Illig T, Bongardt F, Schöpfer A, Müller-Scholze S, Rathmann W, Koenig W, Thorand B, Vollmert C, Holle R, Kolb H, Herder C; Kooperative Gesundheitsforschung im Raum Augsburg/Cooperative Research in the Region of Augsburg. Significant association of the interleukin-6 gene polymorphism C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Oct;89(10):5053-8. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6385.
92. Hoffstedt J, Andersson IL, Persson L, Isaksson B, Arner P. The common -675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor -1 gene is strongly associated with obesity. *Diabetologia.* 2002 Apr;45(4):584-7.

93. Wolford JK, Gruber JD, Ossowski VM, Vozarova B, Antonio Tataranni P, Bogardus C, Hanson RL. A C-reactive protein promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Mol Genet Metab.* 2003 Feb;78(2):136-44. Erratum in: *Mol Genet Metab.* 2003 Jul;79(3):231.
94. Riachy R, Vandewalle B, Belaich S, Kerr-Conte J, Gmyr V, Zerimech F, d'Herbomez M, Lefebvre J, Pattou F. Beneficial effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine –treated human pancreatic islets. *J Endocrinol.* 2001 Apr;169(1):161-8.
95. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, Gmyr V, Bouckennooghe T, Dubois M, Pattou F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology.* 2002 Dec;143(12):4809-19.
96. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980 Aug 15;209(4458):823-5.
97. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in vitamin D-deficient rat.
98. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003 Mar;17(3):509-11. Epub 2003 Jan 22.
99. Ishida H, Seino Y, Nishi S, Kitano N, Seno M, Taminato T, Matsukura S, Ishizuka S, Imura H. Effects of insulin on altered mineral and vitamin D metabolism in streptozotocin-induced diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1985 Feb;108(2):231-6.
100. Fujita T, Palmieri GM. Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. *J Bone Miner Metab.* 2000;18(3):109-25.
101. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationship of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J.* 2008 Jan 28;7:4. doi: 10.1186/1475-2891-7-4.

102. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, McBride C. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg.* 2008 Feb;18(2):145-50. doi: 10.1007/s11695-007-9315-8. Epub 2008 Jan 4.
103. Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1987 Oct 25;262(30):14385-8.
104. Draznin B, Lewis D, Houlder N, Sherman N, Adamo M, Garvey WT, LeRoith D, Sussman K. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology.* 1989 Nov;125(5):2341-9.
105. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition.* 2008 Mar;24(3):279-85. doi: 10.1016/j.nut.2007.11.006. Epub 2008 Jan 9.
106. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest.* 1981 Feb;67(2):563-8.
107. Mak RH. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1992 Apr;41(4):1049-54.
108. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3.
109. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care.* 2003 Dec;26(12):3237-42.
110. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia.* 2000 Sep;43(9):1093-8. Erratum in: *Diabetologia* 2000 Nov;43(11):1451.
111. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001 Aug;24(8):1503.
112. Campbell IT, Jarrett RJ, Keen H. Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance: studies in the Antarctic. *Diabetologia.* 1975 Apr;11(2):139-45.

113. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):980-6. Epub 2007 Feb 2.
114. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):701-7. doi: 10.2337/dc07-1829. Epub 2008 Jan 30.
115. Scragg R, Sowers M, Bell C; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2813-8.
116. Keskin A. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda 25 hidroksi vitamin D düzeyi ile HbA1c düzeyi ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Ankara Medical J*. 2012;12(3):124-125.
117. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type I diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Eng. J. Med*. 2000;342:381-389.
118. Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984;115:191-7.
119. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, et al. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-43.
120. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:106-20.
121. Altınova AE, Aktürk M, Törüner F, et al. Tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve CRP, fibrinojen, glisemik kontrol ve insülin direnci ile ilişkisi. *Gazi Tıp Dergisi*. 2010;21:117-20
122. Billaudel BJ, Delbancut AP, Sutter BC, Faure AG. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D3-deficient rats. *Steroids* 1993;58:335-41.

123. Billaudel BJ, Faure AG, Sutter BC. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on isolated islets from vitamin D3-deprived rats. *Am J Physiol* 1990;258:643-8.
124. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247-57.
125. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, Hashimoto S, Itoh M. 1216. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J.* 2006 Aug;53(4):503-10.
126. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol.*1994;41:290-296.
127. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 156. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2007 Jul;50(1):69-77.
128. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, Lynn MJ, Tangpricha V, Srivastava SK. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract.* 2012 Mar-Apr;18(2):185-93.
129. Ahmadi H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol.* 2013 Oct 22; 2013:641098.
130. Patrick PA, Visintainer PF, Shi Q, Weiss IA, Brand DA. Vitamin d and retinopathy in adults with diabetes mellitus. *Archives of Ophthalmology.* 2012;1:756–760.
131. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Archives of Internal Medicine.* 2008;168(7):771–772.
132. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *NeuroReport.* 1996;7(13):2171–2175.
133. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med.* 2012 Jan;29(1):43-9.