



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU VE VİTAMİN D
EKSİKLİĞİNİN TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA KAN ŞEKER REGÜLASYONU**

ÜZERİNDEKİ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Erhan BOZKURT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2020

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU VE VİTAMİN D
EKSİKLİĞİNİN TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA KAN ŞEKER REGÜLASYONU
ÜZERİNDEKİ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ

TEZ DANIŞMANI: Dr. Öğr. Üyesi Erhan BOZKURT

AFYONKARAHİSAR 2020

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum ve her zaman örnek alacağım çok değerli hocam bölüm başkanı sayın Prof. Dr. Memnune Sena Ulu'ya, tez danışmanı hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Erhan Bozkurt'a, kıymetli bilgileriyle her zaman eğitimimde katkısı olan Uzm. Dr. Sinan Kazan ve asistanlık sürecimde büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli iç hastalıkları anabilim dalı hocalarıma, birlikte çalıştığımız çok kıymetli asistan arkadaşlarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ve bütün bu süreç boyunca desteklerini en içten hissettiğim çok sevgili eşim Dr. Mehmet Emin Yıldız'a, biricik oğlumuz Mustafa Eymen'e ve tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Dr. Bedriye Açıkgöz Yıldız

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
TABLOLAR ÇİZELGESİ	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	V
SİMGE VE KISALTMALAR	VI
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. D VİTAMİNİ.....	2
2.1.1. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI.....	3
2.1.1.1. D VİTAMİNİNİN CİLTTE SENTEZİ	3
2.1.1.2. D VİTAMİNİNİN KARACİĞERDE HİDROKSİLASYONU	3
2.1.1.3. D VİTAMİNİNİN BÖBREKLERDE HİDROKSİLASYONU	4
2.2. D VİTAMİNİNİN METABOLİK ETKİLERİ	6
2.3. D VİTAMİNİ DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ VE D VİTAMİNİNİN ANALİZ YÖNTEMİ.....	8
2.4. D VİTAMİNİ NORMAL SEVİYELERİ VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ... 9	
2.4.1.KİMLER D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ AÇISINDAN TARANMALIDIR?	10
2.4.2. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN SEBEPLERİ.....	10
2.4.2.1.NUTRİSYONEL EKSİKLİKLER VE CİLTTE SENTEZ BOZUKLUKLARI	11
2.4.2.2. HEPATİK HİDROKSİLASYONDA AZALMA	13
2.4.2.3. İLAÇLAR İLE KATABOLİZMADA ARTIŞ.....	13
2.4.2.4. RENAL HİDROKSİLASYONDA AZALMA	14
2.4.3. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN KAS İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ.....	15
2.4.4. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GEREKLİ EK TETKİKLER	16
2.4.5. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ	17
2.4.6. D VİTAMİNİ DOZ AŞIMI.....	20
2.5. D VİTAMİNİN EKSİKLİĞİ VE SİSTEMİK HASTALIKLAR.....	21
2.5.1. D VİTAMİNİ VE TİP 2 DM.....	23

2.6. DİYABETES MELLİTUS	24
2.6.1. TİP 1 DM	26
2.6.2. TİP 2 DM	26
2.6.2.1. TİP 2 DM PATOGENEZİ.....	27
2.6.3. DİYABET TANISI	28
2.6.4. DİYABETTE GLİSEMİK TEDAVİ HEDEFLERİ.....	29
2.6.5. DİYABETİK HASTALARDA TAKİP EDİLMESİ GEREKEN PARAMETRELER.....	30
2.7. TİROİD BEZİ.....	31
2.7.1. TİROİD HORMONLARI VE SENTEZİ.....	31
2.7.2. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ.....	33
2.8. HİPOTİROİDİ.....	34
2.9. HİPERTİROİDİ.....	35
2.10. TİROİD DİSFONKSİYONU VE TİP 2 DM	37
III. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. HASTA SEÇİMİ	39
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	40
IV. BULGULAR.....	41
V. TARTIŞMA	53
VI. SONUÇ	60
VII. ÖZET	62
VIII. ABSTRACT	64
IX. KAYNAKÇA.....	66
X. EKLER.....	84
1. ETİK KURUL KARARI	84

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo I: Yaş'a Göre Günlük D Vitamini İhtiyacı	11
Tablo II: D Vitamini Eksikliği Sebepleri	15
Tablo III: D Vitamini Eksikliği Olan Bireylerde Yaş'a Göre Günlük D Vitamini İhtiyacı.....	17
Tablo IV: Diyabet Sınıflaması	25
Tablo V: Diyabet Tanı Kriterleri.....	29
Tablo VI: Çalışmaya Alınan Tip 2 DM Hasta Grubunun Tanımlayıcı Verileri. ..	41
Tablo VII: Tip 2 DM Tanısı Olan ve İlk Başvurusunda D Vitamini Eksikliği Saptanan Hastaların D Vitamini Düzeyleri ve Cinsiyete Göre Dağılımı	42
Tablo VIII: Tip 2 DM Tanısı Olan İlk Başvurusunda D Vitamini Eksikliği Saptanıp Tedavi Alan Hasta Grubunun Tanımlayıcı Verileri	43
Tablo IX: Glisemik Parametreler ve D Vitamini Arasındaki Korelasyon İlişkisi	49

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil I: D Vitamini Metabolizması	4
Şekil II: Tiroid Hormon Sentezi.....	32
Şekil III: Tip 2 DM Tanılı Olup İlk Başvurusunda D Vitamini Eksikliği Olan Hastaların Yaş Dağılımı	42
Şekil IV: Tip 2 DM Tanılı Olup D Vitamini Eksikliği Olan ve 0. Ayda Replasman Tedavisi Verilen Hastalarda 0. ve 3. Ayda HbA1c Değişimi (HbA1c-0, HbA1c-1).	44
Şekil V: D Vitamini Tedavi Gruplarına Göre 0. ve 3. Ayda HbA1c'nin Ortalama Değişimi	45
Şekil VI: Tip 2 DM Tanılı Olup D Vitamini Eksikliği Olan Hastaların Tedavi ile 0. Ay, 3. Ay ve 6. Ayda HbA1c Değişimi (HbA1c-0, HbA1c-1, HbA1c-2)	46
Şekil VII: D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Replasman Tedavisinin 3. Ay Açlık Kan Glukozu Üzerine Etkisi.....	47
Şekil VIII: Tip 2 DM Tanılı Olup D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda D Vitamini Tedavisinin 0.3.6 Ayda Açlık Kan Glukozu Üzerine Etkisi	47
Şekil IX: Tip 2 DM Tanılı Olup D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda D Vitamini Tedavisinin 3. Ay Tokluk Kan Glukozu Üzerine Etkisi	48
Şekil X: 3. Ay D Vitamini- Açlık Kan Glukoz Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği	50
Şekil XI: 3. Ay D Vitamini-HbA1c Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği	50
Şekil XII: Tip 2 DM Tanısı Olup 0. Ay Hipotiroidi Replasman Tedavisinin 3. Ay HbA1c Değerlerine Etkisi	51

SİMGE VE KISALTMALAR

1,25(OH)₂D Vitamini: 1,25 hidroksi D Vitamini, Kalsitriol

25(OH)D: 25 Hidroksi D, Kalsidiol

ACCORD: Action Cardiovascular Risk in Diabetes

ADA: American Diabetes Association

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease

ALP: Alkalen Fosfataz

Anti-GAD: Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz

Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikor

ATA: American Thyroid Association

Ca: Kalsiyum

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CYP: Sitokrom

DBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbmetre

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

EASD: European Association for the Study of Diabetes

ECLIA: Electrochemiluminescence İmmun Assay

ELİSA: Enzyme Linked İmmun sorbent Assay

ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis

FGF-23: Fibroblast Growth Faktör-23

G6PD: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: High Density Lipoprotein

HIV: Human İmmunodeficiency Virus

HLA: Human Lökosit Antijen

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

IOM: Institute of Medicine

IU: International Ünite

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

kDA: Kilodalton

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LC-MS: Liquid Chromatography-Mass Spectrometry

LDL: Low Density Lipoprotein

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

P: Fosfor

PTH: Paratiroid Hormon

RAİ: Radyoaktif İyot Tedavisi

RANKL: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa Beta Ligand

RIA: Radioimmun Assay

sT3: Serbest triiyodotironin

sT4: Serbest tiroksin

TEMĐ: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

TLR: Toll Like Reseptör

TRAB: TSH Reseptör Bloke Edici Antikor

TRH: Tirotropin Releasing Hormon

TSH: Tiroid Stimlan Hormon

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevalans alışması

UKPDS: UK Prospective Diabet Study

UV-B: Ultraviyole B

VDR: Vitamin D reseptör

I.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM); pankreas beta hücre fonksiyonlarının bozukluğu ve/veya hücresel düzeyde insüline olan direnç sonucu gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (1).

D vitamini yağda eriyen ve vücutta kas-iskelet başta olmak üzere birçok sistemde etkileri bulunan bir hormondur (2). Çalışmalarda D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerinden ve insülin reseptör gen regülasyonu üzerinden insülin aktivasyonunda etkili olduğu görülmüştür (3). Düşük 25 hidroksi D [25(OH)D] vitamini düzeyleri; insülin rezistansı ile yüksek ilişkili bulunmuştur. Düşük 25(OH)D vitamini düzeyinin; insülin rezistansının tip 2 DM'a dönüşümünde rol oynadığı görülmüştür. Düşük serum 25(OH)D vitamini ile glisemik kontrol arasında negatif bir ilişki olduğu, D vitamini replasmanı yapıldığında ise glisemik regülasyona fayda sağladığı saptanmıştır (4).

Tip 2 DM hastalarında non-diyabetiklere göre tiroid disfonksiyonları prevalansının daha fazla olduğu bilinmektedir. Tiroid disfonksiyonu olan tip 2 DM hastalarında glisemik kontrolün daha kötü seyrettiği ve kronik komplikasyonların daha kolay geliştiği birçok çalışmada gösterilmiştir (5).

Biz bu çalışmada 2015-2019 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine tip 2 DM tanısıyla başvuran ve başvuru esnasında D vitamini eksikliği ve/veya tiroid disfonksiyonu saptanan hastalarda D vitamini ve/veya tiroid replasman tedavisinin diyabet regülasyonuna olan etkisini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkalı kolesterol bileşeni içeren sekosteroid formunda ve yağda eriyen bir hormondur (6).

D vitamini %10-20 gıdalar ile alınırken %80 ultraviyole B (UV-B) ışınları aracılığıyla ciltte sentezlenmektedir. D vitamini bitkilerde bulunan ergokalsiferol ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol şeklinde gıdalardan alınabilmektedir (7). Gıdalardan doğal olarak morina karaciğeri yağında, yağlı balıklarda (somon, uskumru, ton balığı ve ringa balığı) güneşte kurutulmuş mantarlarda ve yumurta sarısında bulunur (8).

Deride sentezlenen veya diyetle alınan D vitamini biyolojik olarak aktif değildir. Önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D vitaminine daha sonra böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25 dihidroksi D vitaminine [1,25(OH)₂D] dönüşmektedir (7).

D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesi üzerinde aktif rol oynamaktadır. Aynı zamanda tip 1 DM, tip 2 DM, bazı maligniteler, otoimmünite, nörolojik hastalıklar gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilen rolleri mevcuttur (9).

2.1.1. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

2.1.1.1. D VİTAMİNİNİN CİLTTE SENTEZİ

Ciltte bulunan D vitamini öncüsü olan 7-dehidrokolesterol; bir kolesterol bileşeni olup %65'i başta epidermis olmak üzere cildin tüm katmanlarında bulunur. UV-B ile nonenzimatik olarak kolekalsiferole dönüşür. Günlük UV-B teması ile 200 IU kolekalsiferol aktif bir şekilde sentezlenmektedir (10). Üretilen kolekalsiferol D vitamininin başlıca kaynağını oluşturur. Deride oluşan kolekalsiferol keratinositlerin plazma zarından atılır ve D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile dermal kapiller yatağa taşınır. D vitamini ve metabolitleri dolaşımda bulunan 58 kilodalton (kDA) olan DBP ile kanda taşınır (9). D vitamininin dolaşımda bulunan serbest formu % 0,003'ü kadardır (11).

Cildin güneş ışığına uzun süre maruziyeti halinde kolekalsiferol; inaktif metabolitleri olan lumisterol ve taşisterole dönüşür. Ayrıca UV-B melanin sentezini artırır ve melanin D vitamini üretimini azaltır. Bu nedenlerle aşırı güneş ışığı maruziyeti ile D vitamini toksik doza ulaşamaz (12).

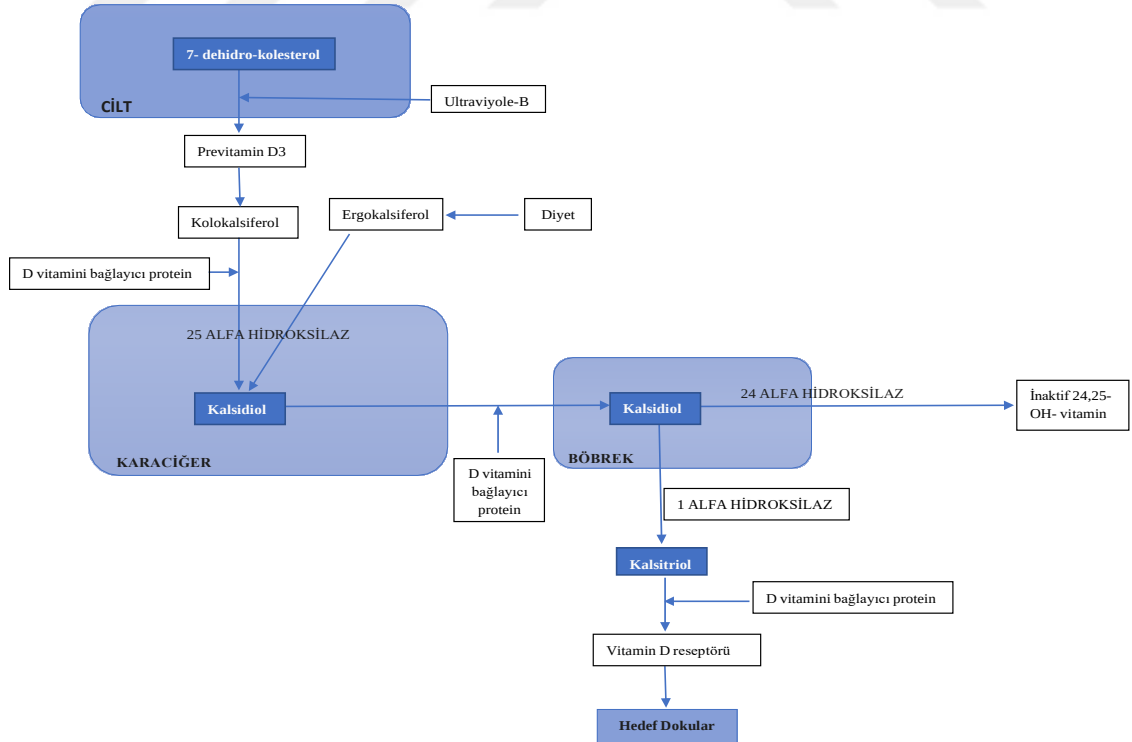
2.1.1.2. D VİTAMİNİNİN KARACİĞERDE HİDROKSİLASYONU

Diyet ile hayvansal besinlerden alınan kolekalsiferol ve bitkisel besinlerden alınan ergokalsiferol; bağırsaktaki şilomikronlar aracılığıyla lenfatik ve venöz sisteme salınır. Diyet ile alınan ergokalsiferol ve ciltte sentezlenen kolekalsiferol; DBP ile karaciğere taşınır (13). Karaciğere gelen kolekalsiferol ve ergokalsiferolün; hepatosit mitokondrilerinde 25-hidroksilaz enzimi (CYP27A1) aracılığıyla 25-hidroksi ergokalsiferole [25(OH)D₂] ve 25-hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Her iki form da 25(OH)D vitamini, kalsidiol olarak bilinir. Dolaşımdaki D vitamininin ana formu 25(OH)D vitaminidir. 25(OH)D vitamininin yarılanma ömrü iki-üç haftadır.

Vücudumuzdaki D vitamini miktarını gösteren en önemli parametre 25(OH)D vitaminidir (9).

2.1.1.3. D VİTAMİNİNİN BÖBREKLERDE HİDROKSİLASYONU

Karaciğerde üretilen 25(OH)D vitamini, DBP'ye bağlanarak böbreklere taşınır. 25(OH)D vitamini ve DBP kompleksi, glomerüler filtrasyona uğrar ve proksimal tübülde reabsorbe edilir. Proksimal tübülde, tübül hücrelerine reseptör aracılı endositoz ile girer. Bu endositozu sağlayan reseptörler; proksimal tübülde eksprese edilen çok sayıda ligand içeren megalin ve kübilindir (11). Proksimal tübülde hücre içine alınan 25(OH)D vitamini; makrofajlar tarafından üretilen 1 alfa hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile mitokondrilerde 1,25 dihidroksi kolekalsiferole [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] (kalsitriol) dönüştürülür. Kalsitriol, D vitamininin en aktif formudur. Kalsitriolün yarılanma ömrü altı-sekiz saattir (9) (Şekil I).



Şekil I: D Vitamini Metabolizması

1,25(OH)₂D vitamininin üretimi başlıca parathormon (PTH) ve P tarafından düzenlenir. PTH salınımını da Ca miktarındaki değişiklikler ile düzenlenir. 1,25(OH)₂D vitamininin kan düzeyi düştüğünde bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonu azalır. Oluşan hipokalsemi sonrası; PTH artışı renal proksimal ve distal tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırır, osteoklastlar üzerinde reseptör aktivator nükleer kappa B (RANKL) ekspresyonunu uyarak Ca rezorpsiyonunu artırır ve idrarda P atılımını indükler. PTH; P metabolizmasını etkileyerek ve 1 alfa hidroksilaz enziminin transkripsiyonunu nükleer reseptörler üzerinden uyarak 1,25(OH)₂D vitamini üretimini artırır. Hipofosfatemide PTH'dan bağımsız olarak da 1,25(OH)₂D vitamininin üretimini artırır. Hiperkalsemi ise PTH sentezini azaltır; kalsiyum reabsorpsiyonu ve P atılımı azalır. Hücre içi P konsantrasyonundaki artış ile 1 alfa hidroksilaz aktivitesi azalarak 1,25(OH)₂D vitamini üretimi azalır (14).

1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesini düzenleyen bir diğer faktör fibroblast growth faktör (FGF-23)'dür. FGF-23 bu etkisini Ca-P metabolizması üzerinden gerçekleştirir. Ancak FGF-23'ün aktivitesi için kofaktör olarak klotho isminde bir proteine gereksinim vardır. Hiperfosfatemide varlığında, FGF-23 distal tübülde klotho aracılı fosfor-kalsiyum kanallarını bloke ederek Ca reabsorpsiyonunu artırır, P reabsorpsiyonunu azaltarak fosfatürik etki oluşturur. Diğer yandan FGF-23; böbrekte D vitamini inaktif metabolitlerini sentezleyen 24 alfa hidroksilaz (CYP24) enziminin aktivitesini artırırken 1 alfa hidroksilaz enziminin aktivitesini azaltır. Böylelikle 1,25(OH)₂D vitamininin katabolizmasını artırır, üretimi inhibe eder (15-18). Spesifik rikets ve osteomalazi tiplerine yol açan kalıtsal fosfor metabolizma bozukluklarında FGF-23'ün aşırı aktivitesi olduğugörülmüştür (15).

Böbreklerde üretilen son ürün olan 1,25(OH)₂D vitamininin kan düzeyinin artması karaciğerdeki 25 hidroksilasyonu azaltarak negatif feedback aracılığıyla kendi üretimini inhibe eder. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamininin artışı PTH'ı da inhibe ederek 1,25(OH)₂D vitamini sentezini azaltır (19, 20).

Bir diğ er 1,25(OH)₂D vitamini üretimini azaltan faktör; proksimal tübülde 25(OH)D vitamini ve D vitamini reseptörünün endositozunda rol oynayan k bilin ve megalin proteinlerinin eksikliğıdir. Bu eksiklik sonucu idrarda 25(OH)D vitamini atılımı artar ve 1,25(OH)₂D vitamini sentezi azalır (16).

Deride sentezlenen ve oral yolla alınan kolekalsiferol yağı dokuda depolanabilir. D vitamini; plazmadaki konsantrasyonuna bağılı olarak yağ dokudan salınır. Eksojen verilen D vitamininin %17'sinin yağ dokuda depolandığı görülmüştür. Bu depolanma aynı zamanda karaciğerde kontrolsüz 25(OH)D vitamini sentezini de engeller. Adipoz dokuda da ekstrarenal 1 alfa hidroksilaz enzimi bulunur. Adipoz dokudaki bu 1 alfa hidroksilazın P, PTH,  strojen ile regüle edildiğı bilinmektedir (17).

2.2. D VİTAMİNİNİN METABOLİK ETKİLERİ

D vitamini dokulara ulaştıktan sonra hücre içinde vitamin D reseptörü (VDR)  zerinden etkilerini gösterir. Bu reseptör; klass 2 hormon reseptör ailesinin  yesi olup tiroid ve retinoik asit reseptörleri ile yakından ilişkilidir (18). VDR; vücutta 1 alfa hidroksilaz enzimi ile birlikte vasküler düz kas, beyin, prostat, meme, makrofajlar olmak üzere birçok dokuda ve hücrede bulunur. Bu dokular 1,25(OH)₂D vitamini üretme kapasitesine de sahiptirler (19). D vitamininin başlıca fonksiyonu kemik metabolizması üzerinedir. Vücutta Ca-P dengesini düzenler. 1,25(OH)₂D vitamini bağırsak hücrelerindeki VDR üzerinden duodenumda Ca emiliminin %10-40'ını, P emiliminin ise %60-80'ini belirlerken böbrekte de glomerüler filtrattan Ca reabsorbsiyonunu uyarır. Bu etkisini VDR-retinoik asit reseptörü kompleksi üzerinden epitelyal kalsiyum kanalları, kalbindin ve kalsiyum bağılayıcı protein ekspresyonunu arttırarak yapar. D vitamini olmadan diyetle kalsiyumun ancak %10-15'i, fosforunun ise %60'ı emilir (9).

Renal fonksiyonları normal olan bir erişkinde optimal kemik sağlığı için; D vitamini PTH'un paratiroid bezi üzerinden sentez ve salınımının süpresyonunu sağlar (20,21). D vitamini düzeyi düştüğünde intestinal Ca ve P absorpsiyonu düşer (22). Azalmış Ca Emilimi sonrasında hipokalsemi gelişir. Hipokalsemi ile PTH konsantrasyonu artarak kemikten Ca rezorpsiyonunu ve böbrekten Ca reabsorpsiyonunu sağlayarak hipokalsemiyi maskeleyebilir. Sekonder hiperparatiroidi olarak adlandırılan bu durum kemik mineralizasyon defekti ile kemik kaybına yol açar (23-26).

D vitamininin epigenetik faktörlerden de etkilenecek 200-2000 gen üzerinde direkt ya da indirekt etkileri olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini; VDR ile heterodimerik kompleks oluşturarak DNA'da ilgili nükleotid sekanslarına bağlanır. Transkripsiyon faktörleri üzerinden gen aktivasyonunu ve inaktivasyonunu sağlar. Hücre proliferasyon inhibisyonu, hücre diferansiasyonu, anjiogenez inhibisyonu, insülin sentez stimülasyonu, apoptoz indüksiyonu ve renin üretim inhibisyonu dâhil birçok biyolojik aktiviteyi regüle ettiği bilinmektedir (27,28).

Diğer taraftan D vitamininin doğal bir immünmodulator olduğu bilinmektedir. Dendritik hücreler, T hücreleri, B hücreleri VDR'nü ekspres ederler. Böylece D vitamininin düzeyine göre bağışıklığı modüle edilebilirler. D vitamininin doğal immün sistem üzerine etkileri toll-like reseptörleri (TLR) 1-2'nin aktivasyonu üzerinden olmakla birlikte; edinsel immün sistem üzerine etkileri T hücre diferansiasyonu ve kısmen T helper 17 hücreleri üzerindedir (29). D vitamini nükleusta endojen bir antibiyotik olarak bilinen katalisidin transkripsiyonunu artırır. Katalisidin T lenfositleri uyarak sitokin salınımını, B lenfositleri uyarak immünglobulin sentezini artırır (30).

2.3. D VİTAMİNİ DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ VE D VİTAMİNİNİN ANALİZ YÖNTEMİ

D vitamini düzeyinin en iyi laboratuvar göstergesi yarılanma ömrü iki-üç hafta olan 25(OH)D vitaminidir. Bazı laboratuvarlar 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃ vitaminlerinin değerlerini ayrı ayrı verirler ancak önemli olan toplam D vitamini miktarının ölçümüdür. Aktif form olan 1,25(OH)₂D vitamininin ise yarılanma ömrü altı-sekiz saattir, bu nedenle D vitamini seviyesini belirlemek için yarar sağlamaz. Ancak kronik böbrek hastalığı, genetik fosfor kaybettiren patolojiler, onkojenik osteomalazi, D vitamini rezistans rikets ve granülamatöz hastalıklarda D vitamini eksikliğinin etiyolojik tanısı ve düzeyi için 1,25(OH)₂D vitamini ölçümü yararlı olabilir (2).

D vitamin düzeyi ölçümü için birçok yöntem kullanılır. High performance liquid chromatography (HPLC), D vitamini metabolitlerini uzaklaştırarak ölçüm yapar. Enzyme linked immun sorbent assay (ELISA) ve radioimmun assay (RIA) yöntemlerinde ise D vitamini ile beraber metabolitleri de ölçülür. Liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) yöntemi ise 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃ vitaminlerini kantitatif olarak ölçmektedir (31). Diğer bir yöntem electrochemiluminescence immun assay (ECLIA); DBP'i baz alarak 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'ü ölçmektedir (32).

Serum 25(OH)D vitamini düzeyi, test yöntemine göre değişmekle birlikte uluslararası bir standartın benimsenmesi gerekmektedir (33). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Ghent Üniversitesi'nin oluşturduğu Uluslararası Standardizasyon ve Teknoloji Enstitüsü (NIST) 2010 yılından bu yana D vitamini standardizasyon programı kapsamında altın standart referans değerleri belirlemek için çalışmaktadır (34). D vitamini NIST standartlarına göre LC-MS ya da HPLC tekniği ile daha doğru bir şekilde ölçülür (35).

2.4. D VİTAMİNİ NORMAL SEVİYELERİ VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

25(OH)D vitamini normal seviyeleri ve günlük ihtiyaçlarının belirlenmesinde görüş farklılıkları mevcuttur. Institute of Medicine (IOM); D vitamini normal aralığını 8-15 ng/ml olarak belirlerken, iskelet ve iskelet dışı sağlık için optimal değeri 20 ng/ml olarak bildirmiştir. IOM güvenli üst sınırı ise 50 ng/ml olarak belirlemiştir (36,37). Üst sınırın belirlenmesinde; bazı çalışmalarda yüksek doz D vitamini tedavisi ile prostat, pankreas kanseri mortalitelerinin ve kırık riskinin arttığının gösterilmesi etken olmuştur (36).

Buna karşın Amerika Endokrin Derneği, Uluslararası Osteoporoz Derneği, Amerika Geriatri Derneği ve Türk Endokrin Metabolizma Derneği (TEMĐ) özellikle yaşlı erişkinde düşme ve kırıklardan korunmak için optimal değeri 30 ng/ml (75 nmol/l) olarak belirlemiştir (2,6). Bu değerler belirlenirken maksimum paratiroid hormon süpresyonu, yeterli renal 1,25(OH)₂D vitamini sentezi ve bağırsaktan yeterli kalsiyum absorpsiyonunu sağlayacak D vitamini düzeyleri göz önüne alınmıştır (38,39).

TEMĐ, serum 25(OH)D vitamini düzeylerini; 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) aralığındaki değerleri yetersizlik, 20 ng/ml (50 nmol/l)'nin altındaki değerleri eksiklik, 10 ng/ml'nin altındaki değerleri ise ağır eksiklik olarak sınıflamıştır. Aynı zamanda ideal düzeyin 30-60 ng/ml arasında olduğunu, 100 ng/ml ye kadar güvenilir aralık olduğunu raporlamıştır (40,6). Hastanemizde ECLIA yöntemi ile ölçülen serum 25(OH)D vitamini için eksiklik sınırı 20 ng/ml olarak belirlenmiştir.

2.4.1.KİMLER D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ AÇISINDAN TARANMALIDIR?

Amerika Endokrin Derneği, D vitamini eksikliği için toplum taraması önermemektedir. Eksiklik için risk faktörü olan bireylere D vitamini düzeyi tetkik edilmesini önerir (2,41). Özellikle rikets, osteomalazi, osteoporoz gibi kemik patolojisi, kronik böbrek hastalığı, obezitesi, malabsorbsiyonu olan, güneş almayacak şekilde koruyucu kıyafet giyen veya D vitamini eksikliği için başka bir risk faktörü bulunduran erişkinlerde, gebe ve emziren kadınlarda D vitamini düzeyi ölçülmeli ve takip edilmelidir. D vitamini için toplum taraması önerilmese de klinik semptomlar varlığında ölçüm yapılmalıdır. Düşme ve fraktür öyküsü olan yaşlılarda ise D vitamini düzeyi takip edilmelidir (42).

2.4.2. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN SEBEPLERİ

D vitamini eksikliğinin ve direncinin sebepleri dört aşamada incelenebilir. İlk aşama diyetle alımında eksiklik, ciltte sentezinin bozulması, bağırsaktan emiliminin azalması ile sonuçlanan eksikliklerdir. İkinci aşamada karaciğerdeki hidroksilasyon patolojileri, üçüncü aşamada böbreklerde 1 alfa hidroksilasyon patolojileri mevcuttur. Son aşamada ise çocuklarda hedef organ duyarsızlığı ile seyreden patolojiler vardır (2).

2.4.2.1. NUTRİSYONEL EKSİKLİKLER VE CİLTTE SENTEZ BOZUKLUKLARI

Günlük D vitamini ihtiyacı için farklı görüşler mevcuttur. IOM; 2010 yılında diyetle Ca ve D vitamini alımı ile ilgili bir rapor yayınlamıştır. D vitamini eksikliği olmayan 1-18 yaş çocuklarda, gebelerde, emzirenlerde, 18-70 yaş erişkinlerde normal kemik ve kas fonksiyonları için günlük diyet ile güneş ışığı ile ya da takviye olarak alınması gereken D vitamini ihtiyacı 600 IU (15 mcg) olarak belirlenmiştir. Güneşe maruziyeti az olan 70 yaş üzeri geriatrik popülasyonda bu ihtiyaç günlük 600-800 IU olabildiği gibi kapalı alanlarda yaşayanlarda ihtiyaç artabilmektedir. Amerika Geriatri Derneği ve Uluslararası Osteoporoz Derneği ise yaşlılarda kırık ve düşmeleri önlemek için günlük 800-1000 IU D vitamini alımını önermektedir (39).

Tablo I: Yaşa Göre Günlük D Vitamini İhtiyacı

YAŞ GRUPLARI	YETERLİ ALIM	TAHMİNİ ORTALAMA GEREKSİNİM	TOLERE EDİLEBİLİR ÜST SEVİYE
0-1 YAŞ	400 IU	400 IU	1500 IU
1-18 YAŞ	400 IU	600 IU	4000 IU
18-70 YAŞ	400 IU	600 IU	4000 IU
>70 YAŞ	400 IU	800 IU	4000 IU
GEBELİK VE LAKTASYON	400 IU	600 IU	4000 IU

1-Yaşlı erişkinlerde: Yaşlılarda ciltte D vitamini sentezinde ve D vitamini depolarında azalma meydana gelir (43). Mide asiditesinin yaşla birlikte azalması; D vitamini ve kalsiyum emiliminin azalmasına yol açar (44).

2-Çocuklarda: Anne sütünde D vitamini bulunmaması nedeniyle infantlardan anne sütü alanlarda D vitamini eksikliği görülmektedir. IOM tarafından 0-1 yaş arası belirlenen günlük ihtiyaç 400 IU olup takviye olarak verilmelidir (45).

Riketsen korunmak için günlük güneş ışığı maruziyetinin yeterli olduğu düşünülse de kuzey enlemlerde yaşama, cilt pigmentasyonunda artış ve güneş kremi kullanımı gibi faktörler UV-B emilimini azaltarak D vitamini eksikliği yaptığı bilinmektedir (46).

3-Kış Mevsiminde: D vitamini eksikliği kış mevsiminde sağlıklı erişkinlerde de yaygın olarak görülür. Boston'da 18-29 yaş arasındaki popülasyonda yapılan bir çalışmada kış mevsimi sonunda %36'sında D vitamini düzeyleri 20 ng/ml'den az bulunurken, yaz sonunda bu oran %4'e düşmüştür, diğer yaş grupları için de durum benzerdir (47).

4-Cilt Hasarı: Yaygın yanık öyküsü gibi cilt hasarı olanlarda yeterli güneş ışığı alsalar dahi D vitamini sentezi normalin altında kalır (48).

5-Gastrointestinal Sistem Hastalıkları: Kistik fibrozis, radyasyon enteriti, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve özellikle çölyak ile seyreden malabsorbsiyon sendromları; şilomikronlar ile D vitamininin enterohepatik dolaşıma girmesine engel olarak 25(OH)D vitamini üretimini azaltır. Bu durum rikets, osteomalazi gibi kemik mineralizasyon defektleri ile sonuçlanabilse de birçok hastada asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik hastalara Dual Enerji X-ray Absorbmetre (DEXA) ile bakıldığında kemik mineral dansitesinin azaldığı görülür (49-52).

Diğer taraftan uzun süreli glukokortikoid kullanımı bağırsaktan D vitamini bağımlı kalsiyum emilimini azaltarak osteoporoz yapar. Bu hastalarda Ca ve D vitamini replasman ihtiyacı mevcuttur (53).

Obezitede ise yağ dokusunda depolanan D vitamininin biyoyararlanımı düşer, obez hasta grubunun %90'ında D vitamini eksikliği mevcuttur. Yapılan

Çalışmalarda D vitamini düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki saptanmıştır (54). Bariatrik cerrahi geçiren obez hastaların neredeyse tamamında D vitamini eksikliği görülür. Mide malignitesi olan, peptik ülser nedeniyle gastrektomi operasyonu geçiren hastaların mide emici yüzey alanlarının azalması ve asiditenin azalması nedeniyle D vitamini ve Ca eksikliği görülür (55).

2.4.2.2. HEPATİK HİDROKSİLASYONDA AZALMA

Karaciğerin ciddi parankimal hastalıklarında ve safra yollarının ciddi obstruktif patolojilerinde 25(OH)D vitamini düzeyi azalır. Ancak enterohepatik sirkülasyon bozulmadan veya ciddi nutrisyonel alım eksikliği olmadan biyokimyasal olarak bu tespit edilemez (56).

2.4.2.3. İLAÇLAR İLE D VİTAMİNİNİN KATABOLİZMADA ARTIŞ

Fenitoin, fenobarbital, teofilin, karbamezepin, izoniazid, rifampin, glukokortikoid, ketokonazol ve antiretroviral ilaçlar CYP450 sistemini aktive ederek 25(OH)D vitamininin inaktif metabolitlerine dönüşmesine neden olurlar. D vitamini eksikliği olmayan ancak bu ilaçlardan birini kullanan hastalarda günlük 400 IU D vitamini takviye olarak verilmesi önerilir (57). D vitamini eksikliği olup bu ilaçlardan birini kullananlarda ise normalde verilen D vitamini tedavi dozunun 2-3 katı verilmesi önerilir (2).

2.4.2.4. RENAL HİDROKSİLASYONDA AZALMA

Kronik böbrek hastalığında (KBH) üremiye sekonder olarak D vitamininin gastrointestinal absorpsiyonunda azalma olabilir. Ayrıca KBH’nda oluşan iştahsızlığa bağlı olarak D vitamini alımı azalır (58). Evre IV-V KBH’nda (Glomerüler filtrasyon hızı [GFR]<30 ml/dk) hiperfosfatemiyeye sekonder artan FGF-23; klotho proteini ile kompleks oluşturarak renal P reabsorpsiyonunu baskılar (59). FGF-23’ün artması ile 1,25(OH)₂D vitamini oluşumunu sağlayan 1 alfa hidroksilaz enzimi inhibe olur. D vitamini inaktif metabolitini sentezleyen 24 alfa hidroksilaz enzimi ise aktive olur. Böylelikle 1,25(OH)₂D vitamininin sentezi azalırken katabolizması artar (60). KBH’na bağlı D vitamini-DBP kompleksinin; glomerüler filtrasyonunun azalması, megalin proteini eksikliği ile proksimal tübüle endositozunun azalması diğer D vitamini eksikliği sebepleridir (61,62).

KBH’nda D vitamini eksikliğinin sıklığı evre IV-V’de (GFR<30 ml/dk) artmaktadır. Evre IV-V KBH’nın %26’sında 25(OH)D vitamini 10 ng/ml’nin altında, %58’inde 10-30 ng/dl arasında bulunmuştur (63). Diyaliz tedavisi altında 242 hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların %28’inde 25(OH)D vitamininin 15 ng/ml’nin altında olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada diyabet varlığı, periton diyalizi tedavisi ve kadın cinsiyet D vitamini eksikliği açısından daha riskli bulunmuştur (64). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO); evre IV-V KBH’nda kemik mineralizasyon defekti ile sonuçlanan sekonder hiperparatiroidi nedeniyle D vitamini eksikliğinden kaçınılmasını önermiştir (65).

Tablo II: D Vitamini Eksikliği Sebepleri

Alımında ya da Emiliminde Patoloji
Diyet
Malabsorbsiyon
Gastrik bypass
Pankreatik yetmezlik
Kronik bağırsak patolojileri
Ciltte Sentezinde Azalma
Yetersiz güneş ışığı
Güneş koruyucu
Cilt pigmentasyonu
Yanık
25 Hidroksilasyonda Defekt
Karaciğer sirozu
Safra yolu obstruksiyonu
Katabolizma Artışı
Antikonvülsanlar, Antiretroviraller, Antitüberküloz ilaçlar, Antifungal ilaçlar, Glukokortikoidler
Vitamin D Bağlayıcı Protein Kaybı
Nefrotik Sendrom
1 Alfa Hidroksilasyonda Defekt
Hipoparatiroidi
Renal yetmezlik
D vitamini bağımlı rikets (Tip1)
Kalsitriole Hedef Organ Cevabında Defekt
Hereditör D Vitamini Rezistans Rikets (Tip 2)

2.4.3. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN KAS İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

D vitamininin esas etkisi kas-iskelet sistemi üzerinedir. Bu yüzden D vitamini eksikliklerinde en çok etkilenen sistem kas iskelet sistemidir. Hafif ve orta seviyedeki D vitamini eksiklikleri çoğunlukla asemptomatik seyreder. D vitamini eksikliğinin kliniği eksikliğin süresine ve ciddiyetine bağlıdır. Semptomlar daha çok D vitamini düzeyi 10 ng/ml'den düşük iken görülür. Erişkinde osteomalaziye bağlı kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu, kırık görülebilir. Çocuklarda ciddi D vitamini eksikliğine bağlı görülen rikets tablosu; intrauterin dönemde uzun kemiklerde kısalık, neonatal dönemde

nöromusküler irritabilite, 1 yaşından sonra kemik deformiteleri ile seyredebilir. Rikets gelişmiş ülkelerde nadiren görülmektedir (66).

Ciddi ve uzamış D vitamini eksikliği hipokalsemi, hipofosfatem, sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik mineralizasyon defekti ve osteomalazi ile sonuçlanır. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) yaşlı ve postmenapozal kadınlarda D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında iken kemik kaybının arttığı ve mineralizasyon defekti olduğunu belirtmiştir (67). Birçok randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde D vitamini düzeyi 30-50 ng/ml ile düşme, kırıkların önlenmesi arasında ilişki bulunmuştur (68). 11 çift kör çalışmayı kapsayan bir randomize kontrollü çalışmada günlük 800-2000 IU D vitamini alanlarda kalça kırığı riskinde %30, nonvertebral kırık riskinde %14 azalma bildirilmiştir. Bu risk azalması yaş ve cinsiyetten bağımsız saptanmıştır (69). Ayrıca D vitamini eksikliğinde proksimal kas güçsüzlüğü görülmektedir (70).

2.4.4. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GEREKLİ EK TETKİKLER

Sağlıklı erişkinlerde 25(OH)D vitamini 10-20 ng/ml arasında iken ek tetkik gerekmez. Ancak D vitamini 10 ng/ml'den düşük olanlarda osteomalazi gelişme riski olup serum Ca, P, PTH, alkalen fosfataz (ALP), elektrolitler, kan üre nitrojeni, kreatinin ve ayrıca çölyak hastalığı açısından doku transglutaminaz antikorlarını ölçmek gerekir. Bazı hastalarda ALP artmış; Ca ve P normal veya düşük bulunabilir. PTH düzeyleri D vitamini 10-20 ng/ml arasında olanların %20'sinde, 10 ng/ml'nin altında olanların %51'inde yüksek bildirilmiştir (23). D vitamini eksikliğine sekonder artan PTH ile Ca-P dengesi sağlanır bu sebeple D vitamini eksikliğinin erişkinde ikincil göstergesi PTH olabilir (26).

Özellikle ciddi D vitamini eksikliği olmasına rağmen tedavi sonrası D vitamini düzeyinde değişiklik olmayan hastaların çölyak hastalığı açısından doku transglutaminaz düzeylerine mutlaka bakılmalıdır. Kemik ağrısı şikâyeti olanlarda direkt grafi endikasyonu mevcuttur (71).

Çok düşük D vitamini seviyesiyle birlikte artmış PTH'u olan hastalar D vitamini replasmanı sonrasında kemik mineral yoğunluğu ölçümü açısından değerlendirilmelidir. Osteomalazisi olan hastalarda Ca ve D vitamini takviye edildikten sonra kemik mineral yoğunluğunda belirgin artışlar mevcuttur (72). Benzer şekilde çölyak hastalığında glutensiz diyet sonrası kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artışlar görülmüştür (73).

2.4.5. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ

IOM'un 2010 yılında hazırladığı raporda D vitamini eksikliği olan bireylerde yaş gruplarına göre günlük D vitamini ihtiyacı belirtilmiştir. D vitamini eksikliği olan 1-18 yaş çocuklarda D vitaminini optimal düzeye çıkarmak için günlük 1000 IU D vitamini gereklidir. D vitamini eksikliği olan erişkin bireylerde ise D vitaminini optimal düzeye çıkarmak için günlük 1500-2000 IU D vitamini ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (2).

Tablo III: D Vitamini Eksikliği Olan Bireylerde Yaşa Göre Günlük D Vitamini İhtiyacı

YAŞ GRUPLARI	GÜNLÜK GEREKSİNİM	TOLERE EDİLEBİLİR ÜST SEVİYE
0-1 Yaş	400-1000 IU	2000 IU
1-18 Yaş	600-1000 IU	4000 IU
18-70 Yaş	1500-2000 IU	10000 IU
>70 Yaş	1500-2000 IU	10000 IU
Gebelik ve Laktasyon	1500-2000 IU	10000 IU

D vitamini eksikliğini etkili bir şekilde tedavi etmek için verilmesi gereken D vitamini dozu; başlangıç 25(OH)D vitamini düzeyine, gastrointestinal sistemin absorpsiyon kapasitesine, hepatik fonksiyonların normalliğine, genetik faktörlere bağlı olarak değişir. Malabsorpsiyonu olmayan bir bireyde her 100 IU D vitamini takviyesi; serum D vitamini düzeyini başlangıç düzeyine göre ortalama 0,7-1 ng/ml artırır (74).

Tedavide kolekalsiferol; ergokalsiferole tercih edilir. Yedi randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde kolekalsiferolün, 25(OH)D vitamini düzeyini ergokalsiferole göre ortalama 6 ng/ml daha etkin arttırdığı görülmüştür (75).

Serum 25(OH)D vitamini 10 ng/ml'den düşük iken altı-sekiz hafta boyunca haftada bir 50.000 IU D vitamini ile oral yükleme tedavisi verilmelidir. Optimal düzeye yaklaştıkça günlük 800 IU ile idame tedavisine geçilmelidir (2). Serum 25(OH)D vitamini 10-20 ng/ml arasında iken yükleme dozuna gerek yoktur. Günlük 800-1000 IU D vitamini tedavisi verilmelidir. Serum 25(OH)D vitamini 20-30 ng/ml arasında iken günlük 600-800 IU D vitamini tedavisi verilmelidir (2).

D vitamini tedavisi verilmeye başlandıktan üç ay sonra serum 25(OH)D vitamini düzeyi kontrol edilmeli, gerekirse tedavi değişimi planlanmalıdır. D vitamini yeterli iken günlük gereksinim için başlanan takviyelerde 25(OH)D vitamin düzeyi takibine gerek yoktur (76).

Obez hastalarda, bariatrik cerrahi geçirenlerde, D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç (glukokortikoid, antiepileptik ilaç vb) kullananlarda, malabsorpsiyon sendromlarında tedavi; normalde verilmesi gereken tedavi dozundan 2-3 kat fazla olmalıdır. Sekiz hafta boyunca haftada bir 100.000 IU dozun ardından günlük 3000-6000 IU idame tedavi önerilir (6). Bu dozlarda dahi

D vitamini düzeyi optimal düzeylere yükselmeyen hastalarda daha kolay emildikleri için hidroksile D vitamini metabolitleri (kalsidiol, kalsitriol) verilebilir. Kalsidiol; ergokalsiferol ve kolekalsiferolden daha hidrofilik olması nedeniyle özellikle yağ malabsorbsiyonu olan steatorik hastalarda tercih edilir (77). Kalsidiolün başlangıç dozu günlük 20-40 mikrogramdır. Ciddi karaciğer hastalığı olanlara 50-200 mcg günlük verilmelidir. Eğer kalsidiale erişilemiyorsa önce kolekalsiferol tedavisi, halen replasman gerekliliğinde kalsitriol verilmelidir. Kalsidiol verilen hastalarda D vitamini düzeyi serum 25(OH)D vitamini ile takip edilir. Tedaviden 3 ay sonra D vitamini düzeyi tetkik edilerek ek doza gerek olup olmadığı değerlendirilir (78).

GFR>30 ml/dk iken KBH'da D vitamini eksikliği tedavisi; Ca, P, PTH ölçümleri de yapılarak sağlıklı popülasyondaki gibi yapılmalıdır. GFR<30 ml/dk olan KBH'nda hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperparatiroidi gelişecek, 1,25(OH)₂D vitamini üretimi düşecektir. Bu yüzden D vitamini eksikliği PTH, Ca, P dengesine göre kalsitriol ile düzeltilmelidir. Kalsitriolün 0,25 mcg ve 0,5 mcg kapsül dozları mevcuttur. Kalsitriol kullanan hastalarda serum 25(OH)D vitaminini takip etmek işe yaramaz, serum 1,25(OH)₂D vitamini ölçümü önerilmez. Kalsitriol başlangıç etkisi hızlı ve yarı ömrü 6 saat olduğu için hiperkalsemi açısından kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir (14). KBH'da D vitamini tedavisinin PTH düzeyini, proteinüriyi ve inflamasyon markerlarını azalttığı bilinmektedir (65).

Tip 1 D vitamini bağımlı ricketste de hedef organ duyarsızlığı ile D vitamini eksikliği mevcuttur, bu hastalarda tedavide kalsitriol kullanılır (14).

Aylık veya yıllık verilen yüksek doz D vitamini tedavileri; 25(OH)D vitamini düzeyini arttırsa da düşme ve kırık riskinde artış ile ilişkilendirilmesi nedeniyle malabsorbsiyonu olan hastalar haricinde önerilmez (79,36).

IOM'un raporunda D vitamini eksikliği olmayan, gebe ve emzirme dönemi dâhil tüm üreme çağındaki kadınların günlük 600 IU D vitamini ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Buna karşın Amerika Kadın Doğum Uzmanları Komitesi 400 IU D vitamini içeren multivitaminler ile replasman uygulamasının devamını önermiştir (80). D vitamini eksikliği olan gebe kadınlarda altı ile sekiz hafta boyunca 50.000 IU D vitamini tedavisinin güvenliliğinin yeterince araştırılmadığını belirtmişlerdir. Amerika Kadın Doğum Uzmanları Komitesi; D vitamini eksikliğinde günde 600-800 IU dozun güvenli olduğunu bildirirken, D vitamini eksikliği olan 192 gebe kadın popülasyonunda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada günlük 4000 IU D vitamininin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak gebelikte Ca atılımı arttığı için nefrolityazis öyküsü olan gebeler yakın izlenmesi önerilmiştir (80,81).

D vitamini eksikliği tedavisi yapılırken hastalar Ca takviyesi açısından da değerlendirilmelidir. Sağlıklı bireylerin diyet veya takviye ile günlük Ca ihtiyaçları; 18-50 yaşta 1000 mg, 51-70 yaş arası kadın ve 70 yaş üzeri tüm erişkinlerde 1200 mg olarak belirlenmiştir. Günlük kalsiyum alımı için üst sınır 2000-2500 mg'dır. Bununla birlikte malabsorbsiyonlu hastalarda ihtiyaca göre günlük 4 grama kadar Ca replase edilebilir (40).

2.4.6. D VİTAMİNİ DOZ AŞIMI

Amerika Endokrin Derneği serum 25(OH)D vitamini 100 ng/ml'yi güvenli üst sınır olarak belirlerken TEMD ve IOM ise D vitamini düzeyi 150 ng/ml ve üzerini intoksikasyon sınırı olarak belirlemiştir (40).

D vitamininin eksojen yolla intoksikasyonu; D vitamini eksikliği için yaşa göre tavsiye edilen tedavi dozundan daha yüksek dozlarda uzun süreli D vitamini preparatı kullanımı ile gerçekleşir. Diyetle ya da güneş ışığına sürekli maruziyet

ile D vitamini düzeyinin 80 ng/ml'yi geçmediği saptanmıştır (82). Hastalara D vitamini tedavisi verileceğinde D vitamini içeren multivitamin kullanımları sorgulanmalıdır (83). Endojen D vitamini intoksikasyonu ise granülatöz hastalıklar ve lenfomalarda D vitamini aktif metabolitlerinin fazla miktarda üretilmesi ile ortaya çıkar. D vitamini 150 ng/ml üzerinde iken çok düşük PTH düzeyleri laboratuvara eşlik eder (84,85).

D vitamini intoksikasyonu nadirdir ancak ciddi seyredebilir. D vitamini intoksikasyonunun akut bulguları hiperkalsemiye bağlı kas güçsüzlüğü, bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, böbrek yetmezliği, konfüzyon iken kronik intoksikasyonda nefrolityazis saptanabilir (86). D vitamini intoksikasyonunun ilk ölçülebilen parametreleri hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. Tedavisinde ilk olarak eksojen yolla alınan preparatın kesilmesi, kalsiyumdan fakir diyet önerilir. Dehidratasyon ve böbrek fonksiyonlarını düzeltmek için izotonik sodyum klorür ile sıvı replasmanı önerilir. Yeterli sıvı yerine koyulduktan sonra kalsiyum atılımı için diüretikler kullanılabilir. Glukokortikoidler ise bağırsaktan Ca emilimini azaltır, idrarla kalsiyum atılımını artırır, D vitamininin karaciğerdeki katabolizmasını arttırarak inaktif metabolitlerine dönüştürür. Glukokortikoidler bu etkilerinden faydalanarak D vitamini intoksikasyonu tedavisinde kullanılır (87).

2.5. D VİTAMİNİN EKSİKLİĞİ VE SİSTEMİK HASTALIKLAR

D vitamininin kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri dışında önemli rolleri mevcuttur. Birçok çalışmada D vitaminin eksikliğinin T-Helper-1 bağımlı otoimmün hastalıklar olan multiple skleroz, tip 1 DM, romatoid artrit hastalığı patogeneğinde rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca düşük D vitamini düzeyi tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, bazı maligniteler, depresyon, gebelik komplikasyonları, alerji ile ilişkilendirilmiştir (88).

D vitamini eksikliği ile maligniteleri ilişkilendiren birçok in vitro çalışma D vitamininin; bazı genleri aktive, bazılarını ise inaktive ettiğini göstermiştir. D vitaminin bu genler üzerindeki etkisi ile mide, meme, prostat gibi dokularda apoptozda azalma, selüler maturasyonda azalma, anjiogeneze inhibisyon ve p21, p27 gibi proliferasyon kontrol genlerinin ekspresyonunda artma görülmüştür (89).

Bazı çalışmalar VDR gen mutasyonunun malignite riski ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (30). D vitamini eksikliği ile bazı maligniteler daha çok ilişkilendirilmiştir. Örneğin; D vitamini tarafından stimüle edilen CYP3A4 enzim eksikliğinin; intestinal hücrelerin DNA'sını hasara uğratarak kolon karsinogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu sayede D vitamininin kolon kanserine karşı koruyucu rol oynadığı görüşünü ortaya atılmıştır (89,90). Zitterman ve arkadaşları 65,548 kişi üzerinde yaptıkları prospektif kohort çalışmada dolaşımdaki 25(OH)D vitamini seviyesi arttıkça tüm sebeplere bağlı mortalite riskinin nonlineer düştüğünü bildirmişlerdir (91). Son dönem prostat kanserlerini kapsayan bir çalışmada ise 1260 hasta D vitamini düzeylerine göre sınıflandırılmış. Mortalite D vitamini düzeyi yüksek olanlarda daha az bulunmuştur (92). Ancak malignitesi bulunan hastalarda rutin veya yüksek doz D vitamini replasman tedavisi önerilmemektedir. D vitamini düzeyi 20 ng/ml altında olan malignite hastalarına D vitamini tedavisi verilmelidir (21).

D vitamini eksikliğinde otoimmün hastalıklarda artış görüldü. Örneğin T helper 17 hücrelerinin patogenezinde rol oynadığı romatoid artrit hastalığı insidansı ile D vitamini düzeyi arasında negatif ilişki bulunan çalışmalar vardır (29,93). D vitamini eksikliğinde multiple skleroz gelişme riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (94). D vitamini eksikliği olan kadın ve çocuklarda astım, egzama gibi hastalıkların arttığı bilinmektedir (95). Depresyon ve Alzheimer tanıları olan hastalarda sıklıkla düşük D vitamini düzeyleri saptanmıştır (96).

Düşük D vitamini düzeylerinin aterosklerotik plaklarda kronik inflamasyona yol açarak kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir (98). Framingham çalışmasında ortalama yaşları 59 olan ve daha önce kardiyovasküler hastalığı olmayan katılımcılar; ortalama 5.4 yıl izlenmiş, hipertansiyonu olanlarda daha belirgin olmakla birlikte 25(OH)D vitamini düzeyi 15 ng/ml'den düşük olanlarda kardiyovasküler olayların 1.6 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (97). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında olanlarda, 30 ng/ml'nin üstünde olanlara göre koroner arter hastalığı daha fazla saptanmış, HT ve metabolik sendrom daha sık görülmüştür (98).

2.5.1. D VİTAMİNİ VE TİP 2 DM

D vitamininin kalsiyum metabolizması ve VDR üzerinden insülin reseptör gen regülasyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Yeterli düzeyde D vitamininin pankreas beta hücrelerinden insülin salınımında etkili olduğu gösterilmiştir (3). D vitamininin hem anti-inflamatuar ve hem de immünomodülatör etkinliği sayesinde tip 1 DM'dan koruduğu bilinmekte olup; tip 2 DM'un patogenezinde yer alan insülin rezistansını da azalttığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinde ise bu mekanizmalar ortadan kalkmaktadır (99). Ayrıca D vitamini eksikliğine sekonder artan PTH; pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını bozmaktadır. Birçok gözlemsel çalışmada D vitamini eksikliği ile insülin direnci ilişkili bulunurken, D vitamini eksikliğinin insülin direncinin tip 2 DM'a ilerlemesinde önemli bir parametre olduğu bilinmektedir (100). Tip 2 DM hastalarında da sıklıkla düşük 25(OH)D vitamini düzeyleri bulunur. Hem tip 2 DM hastalarında hem sağlıklı toplumda düşük D vitamini düzeyleri ile yüksek açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri ilişkilendirilmiştir (101). Ayrıca düşük D vitamini düzeylerinin renin anjiyotensin aktivitesi ve endotelial proliferasyon üzerinden tip 2 DM hastalarında ön planda makrovasküler olmak üzere mikrovasküler komplikasyonları öngörmede belirleyici özelliği olduğu bilinmektedir (102).

2.6. DİABETES MELLİTUS

Diyabet dünya çapında erken hastalık ve ölümün en önemli nedenlerinden biridir. Amerika'da nüfusun %8 ini etkiler ve yaklaşık %30-40'ı teşhis edilemez. Dünya çapında tip 2 DM prevalansı yetişkinde %6,4 ortalama iken %3,8 ile %10,2 arasında prevalansı değişmektedir. Bazı bölgelerde tespit edilmemiş DM oranları %50'lere kadar çıkmaktadır. Türkiye'de ise 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında 15 il ve 540 merkez çalışmaya dâhil edilmiş ve diyabet sıklığının %13,7 olduğu görülmüştür (103,104). Tip 2 DM mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle sağlık harcamalarının önemli bir kısmını oluşturan kronik bir hastalıktır. İş verimliliğini ve üretkenliği düşürerek ekonomi ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler (105).

DM; insülin salgılanmasında rölatif/mutlak bozukluk veya insülinine karşı değişen derecelerde periferik dirence bağlı gelişen hiperglisemi ile karakterize bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Semptomatik vakalar diyabet taraması için bakılan tetkikler nedeniyle azalmış olup çoğu asemptomatik dönemde tarama testleri ile tanı almaktadır. Klasik hiperglisemi semptomları olan poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme, kilo kaybı genellikle kan şekeri yüksek saptandıktan sonra geriye yönelik sorgulandığında saptanır (106).

Tablo IV: Diyabet Sınıflaması

TİP 1 DM
İMMÜN ARACILI
İDYOPATİK
TİP 2 DM
GESTASYONEL DM
DİĞER SPESİFİK DİYABET TİPLERİ
Beta Hücre Fonksiyonlarının Genetik Defektleri
MODY-1: 20.Kromozom, Hnf-4 Alfa
MODY-2: 7.Kromozom, Glukokinaz
MODY-3: 12. Kromozom, Hnf 1 Alfa
MODY-4:13. Kromozom, Ip1 1
MODY-5: 17. Kromozom, Hnf 1 Beta
MODY-6: 2. Kromozom, Neuro D1
Mitekondriyal Dna
İNSÜLİN ETKİSİNDE GENETİK BOZUKLUKLAR
TİP A İNSÜLİN DİRENCİ
Lipoatrofik Diyabet
Rabson-Mendelhan Sendromu
EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI
Pankreatit
Travma-Pankreotektomi
Kistik Fibrozis
Neoplazi
Hemakromatozis
ENDOKRİNOPATİLER
Akromegali
Cushing Sendromu
Feokromasitoma
Glukagonoma
Somatostatinoma
Hipertiroidi ve Diğerleri
İLAÇ İLİŞKİLİ
ENFEKSİYONLAR
Konjenital Rubella, CMV ve Diğerleri
DİYABET İLİŞKİLİ GENETİK SENDROMLAR
Down Sendromu
Kleinfelter Sendromu
Turner Sendromu
Wolfram Sendromu
Prader Willi Sendromu
Miyotonik Distrofi

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

2.6.1. TİP 1 DM

Tip 1 DM pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile karakterize mutlak insülin eksikliğine yol açan bir hastalıktır. Tip 1 DM erişkin diyabetlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Latent autoimmun diabetes of adult (LADA) değişken derecelerde antikor titreleri olan insülin bağımlılığına ilerleyebilen bir erişkin başlangıçlı otoimmün diyabet tipidir. LADA; hem tip 1 hem tip 2 DM'un genetik özelliklerini paylaşmaktadır (107).

İmmün tip 1 DM'da otoimmüniteyi oluşturan markerlar arasında adacık hücre antikorları, anti glutamik asit dekarboksilaz (GAD), anti insülin ve tirozin fosfatazlar ile çinko taşıyıcı ZnT8'e karşı antikorlar mevcuttur (108). İmmün tip 1 DM; insan lökosit antijen (HLA); DQ_A ve DQ_B ile ilişkilidir. Otoimmün tip 1 DM hastaları; hashimoto tiroiditi, graves hastalığı, çölyak hastalığı, addison hastalığı, otoimmün hepatit, myastenia graves gibi diğer otoimmün bozukluklara eğilimlidirler (108).

2.6.2. TİP 2 DM

İnsülin bağımlı olmayan, erişkin başlangıçlı tüm diyabetlerin %90'ını oluşturan rölatif insülin eksikliği ve/veya periferel dokularda değişen derecelerde insülin direnci ile seyreden diyabet tipidir. Başlangıçta ve yaşamları boyu insülin ihtiyaçları olmayabilir ancak insülin sekresyonu insülin direncini telafi etmek için yetersizdir (108). Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı yoktur. Diyabetik ketoasidoz tip 2 DM'da genellikle enfeksiyon, diğer hastalıkların akut alevlenmesi, glukokortikoid, atipik antipsikotik, SGLT₂ inhibitörleri gibi ilaçların kullanımına bağlı ortaya çıkar. Tip 2 DM uzun yıllar boyunca tanı almayabilir, hiperglisemi yıllar içinde yavaş yavaş gelişir ancak tanı almamış hastalarda bile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmeye başlamıştır (109).

2.6.2.1. TİP 2 DM PATOGENEZİ

Tip 2 DM genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır. Değişen derecelerde insülin eksikliği ve direnci ile gelişen hipergliseminin kendisi de insülin gen ekspresyonunu azaltarak beta hücre fonksiyonlarını bozar ve insülin direncini şiddetlendirebilir, bu durum daha da kötüleşen metabolik bir duruma neden olan kısır bir hiperglisemi döngüsüne neden olur (110,111).

İnsülin direncinin Tip 2 DM etyolojisindeki yeri birçok çalışmada değerlendirilmiştir. İngiltere’de başlangıçta diyabeti olmayan 6500 katılımcılı prospektif bir çalışmada, çalışmayı takip eden ortalama 9,7 yıl boyunca 505 kişi diyabet tanısı almıştır. Diyabet gelişen hastalara bakıldığında hastalık gelişiminden önceki beş yılda insülin sensitivitesinde ve beta hücre fonksiyonlarında azalma görülmüştür (112).

Bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM son yirmi yılda ABD öncelikli olmak üzere tüm dünyada önemli ölçüde artmıştır. Tip 2 DM’un kilo artışı ve fiziksel aktivitenin azalması ile doğru orantılı olduğu görülmüştür (113,114).

Birçok sayıda ilaç glukoz toleransını bozabilir. Bu etkiyi insülin sekresyonunu azaltarak, insülin direncini arttırarak, hepatik glukoz üretimini arttırarak yapabilirler. Glukokortikoidler, oral kontraseptifler, beta blokörler, tiazid diüretikleri, proteaz inhibitörleri, takrolimus, sirolimus, siklosporin, klozapin, olanzapin gibi ilaçlar tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir (115).

2.6.3. DİYABET TANISI

Poliüri, polidipsi, bulanık görme, kilo kaybı semptomları olan hastalarda herhangi bir anda bakılan kan glukozu 200 mg/dl veya daha yüksek ise DM tanısı koydurur. Tip 1 DM hastalarının çoğu semptomatik başvururken tip 2 DM hastalarının bazıları semptomatiktir. Asemptomatik bir hastada diyabet tanısı şu kriterlerden herhangi biri ile koyulur; açlık plazma glukozunun 126 mg/dl veya daha fazla olması, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat kan glukozunun 200 mg/dl veya daha fazla olması, HbA1c'nin %6,5 (48 mmol/mol) veya üzerinde olması. Bir kriterde uygunluk sonrası aynı kriter ya da farklı kriter ile ikinci bir test yapılmalıdır. İki ölçüm birden DM kriterini sağlamazsa hasta ve risk faktörleri değerlendirilerek üç-altı ay sonra tekrar edilir. Diyabetik acil ile başvuran hastada tanı için iki test gerekliliği yoktur (116,117).

HbA1c; glukozun hemoglobinde B zinciri N-terminal valinine spesifik olarak bağlandığı glikatlı bir hemoglobindir. HbA1c'yi ölçmek için immünoanaliz veya HPLC yöntemleri kullanılabilir (118). Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve UK Prospective Diabet Study (UKPDS) çalışmalarında glisemik kontrol ile HbA1c direkt ilişkili bulunmuştur (119). HbA1c ölçümü hemoglobinin yapısından ve eritrosit ömründen etkilenmesi nedeniyle orak hücreli anemi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, diyaliz, gebelik, Human İmmunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu, kan kaybı, kan transfüzyonu, demir eksikliği tedavisi, eritropoetin tedavisi gibi durumlarda hatalı bilgi verir. Bu durumlarda tanı açlık plazma glukozu ile konmalıdır. Stres, diyet değişimi, hastalık gibi durumlarda ise plazma glukozu akut değişeceği için HbA1c diğer parametrelere göre daha iyi bilgi verir (108).

Tablo V: Diyabet Tanı Kriterleri

APG $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/L)
OGTT’de 2. Saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11 mmol/L) Test 75 gr glukozu eş değer bir glikoz yükü kullanılarak WHO’nun önerdiği şekilde yapılmalıdır.
HbA1C $\geq$ %6,5 (48 mmol/mol)
Klasik hiperglisemi semptomları olan bir hastada random plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)

APG: Açlık Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, WHO: World Health Organization

Glukoz seviyeleri diyabet tanı kriterlerini karşılamayan ancak normal kabul edilemeyecek kadar yüksek olan bireyler için prediyabet tanımı kullanılır. Prediyabet başlı başına bir klinik tanı olmaktan ziyade diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk oluşturmaktadır. Prediyabetik hastalar bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı ve/veya sınırda HbA1c ile tanımlanır. Bozulmuş açlık glukozu; açlık kan glukozunun 100-125 mg/dl aralığında olmasıdır. Bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanan durum; OGTT ile 2. saat kan glukozunun 140-199 mg/dl aralığında olmasıdır. HbA1c’nin %5,7-6,4 aralığında olması da prediyabet olarak tanımlanır. Ortalama takip süresi 5,6 yıl olan 44.203 katılımcılı 16 kohort çalışmasının sistemik derlemesinde HbA1c’si %5,5-6 arasında olan bireylerin beş yıllık diyabet insidansı %9, HbA1c %6-6,5 arası olan bireylerin ise 5 yıllık diyabet insidansı %25-50 arasında değişmektedir. Bu çalışmalar bize HbA1c’nin diyabete ilerlemeyi göstermede yararlı olacağını göstermektedir (120).

2.6.4. DİYABETTE GLİSEMİK TEDAVİ HEDEFLERİ

DCCT ve UKPDS çalışmalarında glisemik kontrolün mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardan korunmak için önemi belirtilmiştir (121). HbA1c hedefi için %7 ve altındaki değerler belirlenirken, bu hedefe ulaşmak için açlık kan glukozu 80-130 mg/dl, postprandial glukoz ise 180 mg/dl’den küçük olmalıdır (122). HbA1c; ciddi hipoglisemi öyküsü olan, yaşam beklentisi az olan

hastalarda, çocuklarda ve ciddi komorbiditeleri olan hasta grubunda %8 ve üzerinde tutulmalıdır. American Diabetes Association (ADA) ve European Association for the Study of Diabetes (EASD) de her hasta için ayrı bir HbA1c hedefi belirlenmesini önermiştir (123).

UKPDS ve Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) çalışmalarının raporlarında sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları önlemedeki yararı görülmüştür (124). 34.912 katılımcılı randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde yoğun glisemik kontrol mikrovasküler komplikasyonları önlemede etkili bulunmuştur (125). Her ne kadar epidemiyolojik analizler kronik hiperglisemi ile kardiyovasküler hastalıkların ilişkili olduğunu bulsa da Action Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) ve ADVANCE çalışmalarında diyabetli hastalar 8-12 yıl izlenmiş ve yoğun konvansiyonel tedavinin makrovasküler komplikasyonlar üzerinde net faydasını gösterilememiştir. Hatta ACCORD çalışmasında yoğun glisemik kontrol için beş adet oral antidiyabetik ilaç kullanılarak HbA1c %6'nın altında tutulmuş ve bu durum artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (126).

2.6.5. DİYABETİK HASTALARDA TAKİP EDİLMESİ GEREKEN

PARAMETRELER

Kan şekeri regüle diyabetik hastaların takibi üç ayda bir yapılmalıdır. HbA1c; 3-6 ayda bir ölçülmelidir. Lipid profili; düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid, total kolesterol yılda bir takip edilmelidir. Komplikasyon taramasında yılda bir spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ölçülmeli, elektrokardiyografi değerlendirilmeli ve göz muayenesi yapılmalıdır. Serum kreatinin, GFR, karaciğer enzimleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullananlarda potasyum, metformin kullananlarda B12 vitamini yılda bir ölçülmelidir. Tiroid stimulan hormon (TSH); DM ile birliktelik gösteren tiroid patolojilerinin taraması için yılda bir ölçülmeli,

anormal ise serbest T4-tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) de tetkik edilmelidir. Ayrıca tip 1 DM hastalarında tanı anında antitiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) ve antitiroglobulin antikorları eşlik edebilecek otoimmün tiroid hastalıkları açısından değerlendirilmelidir (116).

2.7. TİROİD BEZİ

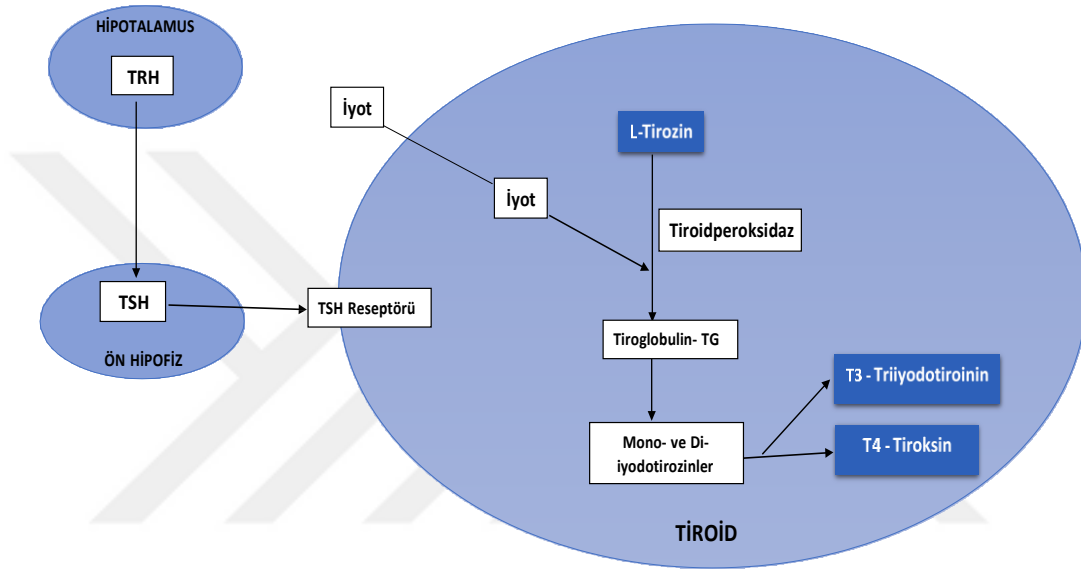
Tiroid bezi boyun ön kısmında istmus ile bağlanmış iki lobtan oluşan 10 gram ağırlığında endokrin bir bezdir. Mikroskopik olarak tiroid bezi kolloid ve foliküllerden oluşur (127).

2.7.1. TİROİD HORMONLARI VE SENTEZİ

T4 ve T3 olmak üzere iki adet biyolojik aktif tiroid hormonu mevcuttur ve tiroid bezinde üretilirler. Tiroid hormon sentez ve salınımını hipotalamustan salınan tirotropin releasing hormon (TRH) ve etkisiyle hipofizden salınan TSH düzenler. TSH tarafından uyarılan tiroid hücrelerine iyot alımı sodyum-iyot simporter ile sağlanır. İyot tiroid fonksiyonları için gereklidir (128,129).

İyot; tiroid folikülerinde tiroid peroksidazın katalizlediği bir reaksiyonla tirozinlerin iyodinizasyonunu sağlar, önce tiroglobulin sonrasında monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşur. Oluşan monoiyodotirozin ve diiyodotirozinlerin birleşmesiyle T3 ve T4 oluşur (Şekil II). Foliküllerde üretilen tiroglobulin tiroid hücrelerince lümeninden geri emilirken hormonlar ekstraselüler alana salınarak dolaşıma katılır. İyotun çoğu yeniden hormon sentezi için geri dönüştürülür (130). Tiroksin fenil halkasında iki iyot bulundururken 3'5'3' triiodotironin tek iyot bulundurmaktadır. T4 sadece tiroid bezinin ürünü iken T3; T4'ün deiyodinasyonu ile oluştuğu için karaciğer ve böbrek başta olmak üzere ekstratiroidal dokularda da üretilebilir. Tiroid bezinde üretilen T3 ve T4

endositoz ile kana salınır (131). T4'ün üretimi günlük 80-100 mcg'dır. T4 havuzundaki tiroksinin yaklaşık %80'i deiyodine edilir bunun %40'ından T3, %40'ından reverse T3 oluşur (132). T4'ün %75'i tiroksin bağlayıcı globüline, %10'u transtretine, %12'si albümine, %3'ü lipoproteinlere bağlanarak taşınır. Serumdaki T4'ün yaklaşık %0,02'si yani 2 ng/dl, T3'ün ise yaklaşık %0,5'i yani 0,4 ng/dl serbest formunu oluşturur (133).



Şekil II: Tiroid Hormon Sentezi

T3 ve T4'ün biyosentezinin düzenlenmesi hipofiz tarafından salgılanan TSH ve hipotalamus tarafından salgılanan TRH tarafından uyarılır. TSH ön hipofiz tirotrop hücreleri tarafından salınan alfa ve beta alt birimlerinden oluşan bir glikoproteindir. TSH salgılanması pulsatildir (134). TSH salgılanması; T3 ve T4 konsantrasyonlarının çok küçük artışları ile inhibe edilirken serum T3 ve T4 konsantrasyonlarının çok küçük düşüşleri ile artar. Somatostatin, dopamin ve glukokortikoidler TSH sentezini azaltır (135,136).

2.7.2. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Hipotalamik ve hipofizer hastalık olmadığı varsayıldığında tiroid fonksiyonlarının en iyi göstergesi serum TSH düzeyidir. TSH'un sT4'e göre daha spesifik ve daha sensitif olduğu bilinmektedir. Hipofiz ya da hipotalamik hastalık düşündüren bir semptom varlığında sT4 de ölçülmelidir. 4843 katılımcılı bir çalışmada sadece TSH ölçmenin anormal sT4'lü hastaların sadece %3,4'üne tanı koydurmadığı görülmüştür (137).

Foliküler hücreler tarafından sentezlenen kolloid olarak depolanan tiroglobulin antikoru; hashimoto tiroiditi ve graves hastalığında mevcut olabilir ancak otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisi için ölçülmesine gerek yoktur. Buna karşın antitiroglobulin antikoru serum tiroglobulin düzeylerine etki eder. Bu yüzden tiroid malignitelerinin takibinde ölçülmesi gerekir (138).

Hashimoto tiroiditi olan hastaların hemen hepsinde yüksek serum tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) konsantrasyonları vardır. Primer hipotiroidide anti-TPO antikoruyla ölçümün yararı yoktur çünkü birçoğunun etyolojisinde kronik otoimmün tiroidit mevcuttur. Subklinik hipotiroidide aşikâr hipotiroidiye ilerleme olasılığını değerlendirmek için anti-TPO ölçümü yararlı olabilir (139).

Tirotropin reseptör antikoru (TRab) stimüle edici, bloke edici, nötr olarak sınıflandırılır. Stimüle edici tirotropin reseptör antikoru Graves hastalığına neden olur ve Graves hastalığında %97 duyarlılığa, %99 özgüllüğe sahiptir. Graves hastalığında tanı anında ve 12-18 aylık tedavi sonrası hastalık remisyonunu değerlendirmede yararlıdır. Tirotropin reseptörü bloke edici antikoru hipotiroidiye neden olabilir, bazı hastalar her ikisine sahip olup hipotiroidi ve hipertiroidi döngüleri yaşayabilir (140).

2.8. HİPOTİROİDİ

Hipotiroidi doku düzeyinde tiroid hormon yetersizliği ile seyreden bir hastalıktır. Primer hipotiroidi yüksek TSH konsantrasyonu varlığında düşük sT4 ile karakterize tiroid bezi yetersizliğidir. Subklinik hipotiroidi yüksek TSH konsantrasyonu varlığında biyokimyasal olarak normal sT4 konsantrasyonu olarak tanımlanır. Sekonder hipotiroidi ise düşük sT4 konsantrasyonu ve buna cevap olarak uygun şekilde yükselmemiş TSH konsantrasyonu ile tanımlanır. Tersiyer hipotiroidi ise TRH yetmezliğine bağlı ortaya çıkan hipotiroididir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi santral hipotiroidi olarak da adlandırılır (141). Çoğu laboratuvarıda TSH üst sınırı 4-5 mU/L iken tiroid hastalığı olmayan sağlıklı genç bireyde bu sınır 2,5-3 mU/L, yaşlı bireyler ve obez bireyler için ise 6-8 mU/L olarak kabul edilmiştir (142).

American Thyroid Association (ATA) şikâyeti ve tanısı olmayan 35 yaş üstü bireylere beş yılda bir tiroid fonksiyon testi tetkik edilmesini önermiştir (141). NHANES-III çalışmasında toplumda primer hipotiroidi prevalansı %0,3, subklinik hipotiroidi prevalansı %4,3 bulunmuştur. Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi kadın cinsiyette 5-8 kat daha fazla saptanmıştır (143,144).

Hipotiroidinin belirti ve bulguları; tiroid hormon eksikliğinin ortaya çıkış süresine ve hormonların eksiklik durumuna göre değişir. Primer hipotiroidide hormonların kademeli eksilmesi nedeniyle belirtiler daha hafif iken tiroidektomi sonrası ya da eksojen levotiroksinin aniden kesilmesi sonrası bulgular daha ağırdır. Hipotiroidi; hipotalamik ya da hipofizer kaynaklı ise hipogonadotropi veya adrenal yetmezlik ile beraber seyredebilir. Bu durumda adrenal yetmezlik hipotiroidi bulgularını maskeleyebilir. Graves hastalığını takiben hipotiroidi varlığında ise Graves hastalığı belirtilerinden oftalmopati, vitiligo gibi bulgular kliniğe eşlik edebilir. Hipotiroidide metabolik süreçlerin yavaşlaması; yorgunluk, yavaş hareket, yavaş konuşma, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, derin tendon reflekslerinde yavaşlama, bradikardi görülebilir. Dokulardaki interstisyel

boşlukta glikozaminoglikanların birikmesi ile makroglossi, ses kısıklığı, kabalaşmış cilt ve saç görülebilir (145).

Hipotiroidi hastalarında kanamaya yatkınlık, makrovasküler anemi, kalp debisinin düşmesi ile efor dispnesi, anjina, hipovekilasyon, çölyak, hepatosteatoz, oligomenore, karpal tünel sendromu riski artmıştır (146-149).

Hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditi olarak görülse de radyoaktif iyot uygulanması, tiroidektomi ya da boyuna radyoterapi gibi iyatrojenik nedenler, Riedel tiroiditi, skleroderma, hemakromatozis gibi infiltratif hastalıklar, iyot eksikliği ve çevresel toksinlerin de hipotiroidiye yol açabildiği görülmüştür (150,151,129).

Serum TSH düzeyi 10 mU/L ve üzeri olan tüm olgular tedavi edilmelidir, TSH düzeyi 4,5-10 mU/L iken ciddi semptomlar varlığında tedavi verilmelidir. TSH düzeyi 2,5-5 mU/L olan gebeler ise artmış spontan düşük ve ölü doğum riskine karşı tedavi edilmelidir. Tedavide L-tiroksin (LT4) verilmelidir. Levotiroksin replasmanı alan primer hipotiroidi hastalarının TSH ile izlenmesi gerekirken levotiroksin replasmanı alan sekonder hipotiroidi hastaları sT4 ile izlenmelidir (141,152).

2.9. HİPERTİROİDİ

Tirotoksikoz vücutta tiroid hormon fazlalığını ifade ederken, hipertiroidi bu hormon fazlalığının tiroid bezinden kaynaklandığını ifade eder (153). Hipertiroidi kliniğinde anksiyete, titreme, çarpıntı, ısı intoleransı, terleme artışı, artmış iştaha rağmen kilo kaybı ile görülür (154). Yeni başlayan ritim bozukluğu, miyopati, menstrüel bozukluklar ve jinekomasti de hipertiroidinin tetkik edilmesini gerektiren semptomlardır (155).

Tirotoksikoz; radyoaktif iyot (RAI) tutulum durumuna göre sınıflandırılmıştır. Normal veya artmış tutulum ile seyreden tirotoksikoziste Graves, toksik adenom, toksik multinodüler guatr, TSH üreten hipofiz adenomu, germ hücre tümörleri yer alırken; azalmış iyot tutulumuyla seyreden tirotoksikozlar grubunda tiroiditler, eksojen tiroid hormon alımı, struma ovarii, metastatik foliküler tiroid kanseri yer almaktadır (153).

Hipertiroidi semptomları ile başvuran bir hastada öncelikle TSH ve sT4 tetkik edilmeli, sT4 normal bulunduğunda sT3 de tetkik edilmelidir. Baskılanmış TSH ile normal sT4 ve sT3 bulunması subklinik hipertiroidiyi, sT4 ve sT3'ün de yüksek olması aşikâr hipertiroidiyi gösterir. Aşikâr hipertiroidide TSH; 0,05 mU/L'nin altındadır. Subklinik hipertiroidili hastalarda TSH; 0,05 mU/L'nin üstünde olmakla birlikte normal seviyenin altındadır (153,156). Graves ve nodüler guatrın neden olduğu hipertiroidide sT3; sT4'ten yüksek saptanabilir. TSH salgılayan adenomda ise yüksek sT3 ve sT4 konsantrasyonlarına rağmen TSH normal ya da artmıştır (157). Toksik multinodüler guatrda aktif nodülleri göstermek için tiroid sintigrafisi yararlı olabilir. TRab ölçümü; Graves hastalığı ile sessiz tiroiditin ayrımında ve Graves hastalığı tedavi takibinde faydalı olabilir (153).

Tirotoksikoziste ekzoftalmi ve oftalmopati, sistolik hipertansiyon, atrial fibrilasyon, osteoporoz, kırık riskinde artış, lipid profili ve glisemik kontrolde bozulma, normositer anemi, psikoz ve depresyona yatkınlık görülebilir (158-160).

Graves hastalığına bağlı hipertiroidi tedavisinde antitiroid ilaç, RAI ile ablasyon ve cerrahi seçenekleri mevcuttur. Hastanın yaşı, fertilité durumu göz önüne alınarak hasta bazlı karar verilmesi uygundur. Antitiroid ilaç olarak rutinde metimazol, gebeliğin ilk üç ayı ve tirotoksikoz krizinde propiltiourasil tercih edilir. Tirotoksikozu olan tüm hastalarda beta blokaj yapılmalıdır. Hipertiroidi tedavisinde ablasyon kararı verildikten sonra RAI ve cerrahi arasında bir tercih

yapılmalıdır. Malignite şüphesi olan, erken dönem gebelik beklentisi olan hastalar cerrahiye verilmelidir. Toksik multinodüler guatr ve toksik adenom hastalarında tedavi; hasta bazlı karar verilerek cerrahi ya da RAI olmak üzere ablatif tedavi olmalıdır (153).

2.10. TİROİD DİSFONKSİYONU VE TİP 2 DM

Tip 2 DM ve tiroid disfonksiyonu sıklıkla birliktelik gösterir. Hem hipertiroidi hem hipotiroidi tip 2 DM hastalarında diyabet olmayanlara göre daha fazla görülmektedir. Dolaşımdaki tiroid hormonları lipid ve glukoz metabolizması üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Hipertiroidi, subklinik hipertiroidi, hipotiroidi tip 2 DM hastalarında glisemik kontrolü bozar, komplikasyon riskini arttırabilir. Kontrolsüz tip 2 DM ise hiperinsülinemi yoluyla tiroid doku proliferasyonu ve nodül oluşumuna neden olabilir (5).

Tiroid disfonksiyonu olan tip 2 DM hastalarının birçoğunda subklinik hipotiroidi mevcuttur. Subklinik hipotiroidi ilerleyen zamanlarda hipertansiyon ve hiperlipidemiye neden olur, diyabette mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları arttırır (161). Tip 2 DM patogenezinde rol alan glukoz transporter-2 (GLUT-2)'nin hipertiroidide ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Tiroid hormonları etkisi ile karaciğerde glukoneogenezi arttıran fosfoenolpiruvat karboksikinaz enzimi aktive olur. Artan glukoneogenez hiperinsülinemiye indükleyerek periferik insülin direncine neden olur (162). Her iki patoloji de ödem, kilo alımı, yorgunluk gibi benzer semptomlar ile karşımıza çıkabilir. Bu sebeple tip 2 DM tiroid disfonksiyonunu, tiroid disfonksiyonu da erken diyabetik komplikasyonları maskeleyebilir. Aynı zamanda antidiyabetik tedavi tiroid fonksiyonlarını bozabilirken antitiroid ilaçlar da glisemik kontrolü kötüleştirebilir (163).

Diyabetik olmayan popölasyonda olduğu gibi tiroid disfonksiyonu kadınlarda erkeklerden daha fazla gözlenir. Tip 2 DM hastalarında tiroid fonksiyonlarını taramak önemlidir. Çünkü her iki endokrinopati de kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Bu sebeple diyabet kılavuzları tanı anında ve yıllık kontrollerinde tiroid fonksiyon testi tetkik edilmesini önermektedir (164).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

18-80 yaş arası olan ve 2015-2018 yılları arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran tip 2 DM tanılı hastalar, hastane dosya sisteminden tarandı. Toplamda 4488 tip 2 DM'lu hasta dosyasına ulaşıldı. Bu hastalar arasından kronik böbrek yetmezliği olan (GFR<60 ml/dk), kısa barsak sendromu olan, kronik ishali olan, inflamatuvar barsak hastalığı olan, gastrektomi operasyonu geçiren, kronik pankreatit hikayesi olan, çölyak tanısı olan, kemik metabolik bozukluğu (raşitizm, osteomalazi, osteogenesis imperfecta) olan ve tedavisi için ilaç kullanan, malignite açısından izlenen ve/veya kemik metastazı olan, ciddi osteoporozu olup oral intravenöz veya subkutan osteoporoz tedavisi alan, primer hiperparatiroidizm veya paratiroid adenom tanısı olan, paratiroid agenezisi olan ve hamile olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu dışlama kriterlerine sahip olmayan ve 0. ayda tiroid fonksiyon bozukluğu ve/veya vitamin D eksikliği bulunan hastalar ayrıldı. Bu hastalardan tedavisi 0. ayda diyabet tedavisi düzenlenerek; 3. ve 6. ayda kontrollerine düzenli gelen ve diyabet tedavisi değişmeyen ve kontrollerinde 1,25(OH)₂D vitamin, sT4, sT3, TSH ve HbA1c aynı anda bakılan 263 hasta çalışmaya dâhil edildi. 0. ayda tiroid fonksiyon bozukluğu ve/veya D vitamini eksikliği olup tedavisi düzenlenen hastalardan 3. ay ve 6. ayda HbA1c ve açlık-tokluk kan şekerlerinde düzelme olup olmadığı retrospektif olarak değerlendirildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programı versiyon 26 kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve uygun olduğu yerlerde Fisher's exact test kullanıldı. Tanımlayıcı veriler frekans ve yüzdeler olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ($X\pm SD$) şeklinde belirtilirken, normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin öncesi-sonrası karşılaştırmasında Repeated-Measures testi kullanılırken normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin öncesi-sonrası karşılaştırmasında ise Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Tüm p değerleri iki yönlü olup değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Tip 2 DM tanısı olup; 0. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerine gelen toplam 263 hasta verisine ulaşıldı. Bu hastaların 197'si (%74,9) kadın, 66'sı (%25,1) erkek idi. Bu hastaların yaş ortalaması $57,93 \pm 11,6$ idi. 0.-3. ve 6. ayda kontrole gelen Tip 2 DM hastası sayısı 263 idi ancak 0., 3. ve 6. ayda poliklinikte bu hastalardan istenilen glisemik parametre içerikleri ve tiroid fonksiyon test içerikleri birbirinden farklıydı (Tablo VI).

Tablo VI: Çalışmaya Alınan Tip 2 DM Hasta Grubunun Tanımlayıcı Verileri

	Sıklık	Minimum	Maksimum	Ortalama
YAŞ	263	26	79	$57,93 \pm 11,67$
AKG-0 (mg/dl)	240	42	845	$157,51 \pm 95,29$
AKG -1 (mg/dl)	234	78	578	$146,48 \pm 70,89$
AKG -2 (mg/dl)	54	79,2	335	$149,65 \pm 59,36$
TKG -0 (mg/dl)	145	77,9	678	$215,19 \pm 104,97$
TKG -1 (mg/dl)	133	0,61	632	$203,68 \pm 91,78$
TKG -2 (mg/dl)	26	95,4	405	$205,53 \pm 86,13$
HbA1c-0 (%)	263	4,45	15,5	$7,10 \pm 1,77$
HbA1c-1 (%)	263	4,35	15,2	$6,98 \pm 1,68$
HbA1c-2 (%)	61	5,16	10,17	$6,92 \pm 1,28$
D.VİT-0 (ng/ml)	263	3	96,6	$18,61 \pm 15,47$
D.VİT-1 (ng/ml)	263	3	70	$22,10 \pm 13,90$
D.VİT-2 (ng/ml)	61	3	70	$25,01 \pm 14,17$
TSH-0 (uIU/ml)	263	0,005	19,6	$2,59 \pm 1,27$
TSH-1 (uIU/ml)	263	0,01	74,5	$3,17 \pm 5,90$
TSH-2 (uIU/ml)	60	0,134	18,5	$2,54 \pm 2,90$
sT4-0 (ng/dl)	263	0,77	3,19	$1,35 \pm 0,26$
sT4-1 (ng/dl)	263	0,57	2,22	$1,34 \pm 0,26$
sT4-2 (ng/dl)	61	0,5	2,74	$1,36 \pm 0,32$
sT3-0 (ng/dl)	147	1,17	14,9	$2,91 \pm 1,12$
sT3-1 (ng/dl)	154	1,25	5,14	$2,77 \pm 0,58$
sT3-2 (ng/dl)	38	1,76	3,94	$2,76 \pm 0,58$

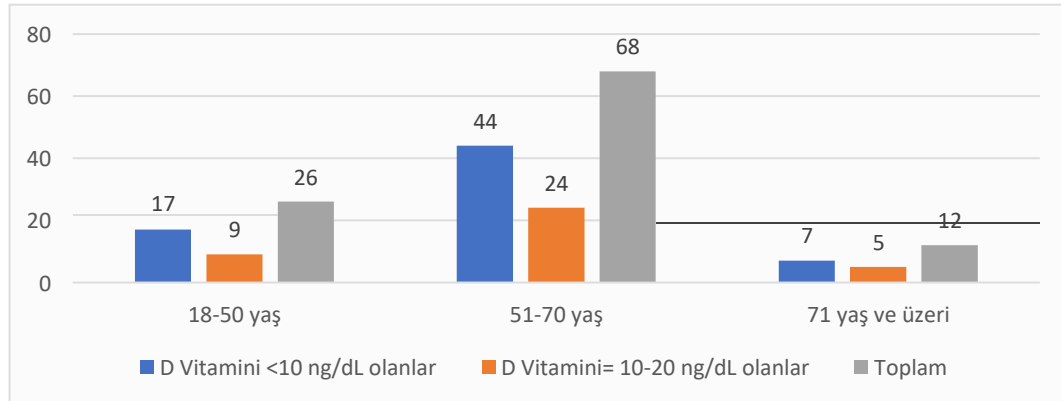
AKG: Açlık Kan Glukozu, TKG: Tokluk Kan Glukozu, HbA1c: Hemoglobin A1c, D.vit: D Vitamini, TSH: Tiroid Stimulan Hormon st4: Serbest T4, st3: Serbest T3

Bu 263 hasta içerisinde 0. ayda D vitamini eksikliği saptananların sayısı 168 olup, tüm grubun %63'ünü oluşturmaktaydı. D vitamini eksikliği olan hastaların %72'si (n:122) kadın %28'i (n:46) erkek idi. Serum D vitamini düzeyi 10 ng/ml'den düşük olanlar ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml arasında olanlar eksiklik olarak tanımlandı. Kadınların %62'sinin (n:80) D vitamini düzeyinde ciddi eksiklik, %38'inin (n:42) D vitamini düzeyinde eksiklik saptandı. Erkek hastaların D vitamini düzeylerine bakıldığında %54'ünde (n:25) ciddi eksiklik, %46'sında (n:21) eksiklik mevcuttu. Çalışma grubunun %62'sinde (n:105) ciddi D vitamini eksikliği mevcuttu (Tablo VII).

Tablo VII: Tip 2 DM Tanısı Olan ve İlk Başvurusunda D Vitamini Eksikliği Saptanan Hastaların D Vitamini Düzeyleri ve Cinsiyete Göre Dağılımı

25(OH)D VİTAMİNİ				
		<10 ng/ml	10-20 ng/ml	Toplam
CİNSİYET	Kadın[(n) %]	80 (%62)	42 (%38)	122 (%100)
	Erkek[(n) %]	25 (%54)	21 (%46)	46 (%100)
TOPLAM	[(n) %]	105 (%63)	63 (%37)	168 (%100)

Cinsiyete göre D vitamini düzeyleri gruplandırıldığında, kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı ciddi D vitamini eksikliği saptandı (p=0,002). Yaş dağılımına göre D vitamini eksikliği değerlendirildiğinde ise ciddi D vitamini eksikliğinin ve D vitamini eksikliğinin en sık %64 (n:68) ile 50-70 yaş arasında, %24 (n:26) 18-50 yaş arasında; %11 (n:12) 70 yaş üzerinde olduğu görüldü (Şekil III).



Şekil III: Tip 2 DM Tanılı Olup İlk Başvurusunda D Vitamini Eksikliği Olan Hastaların Yaş Dağılımı

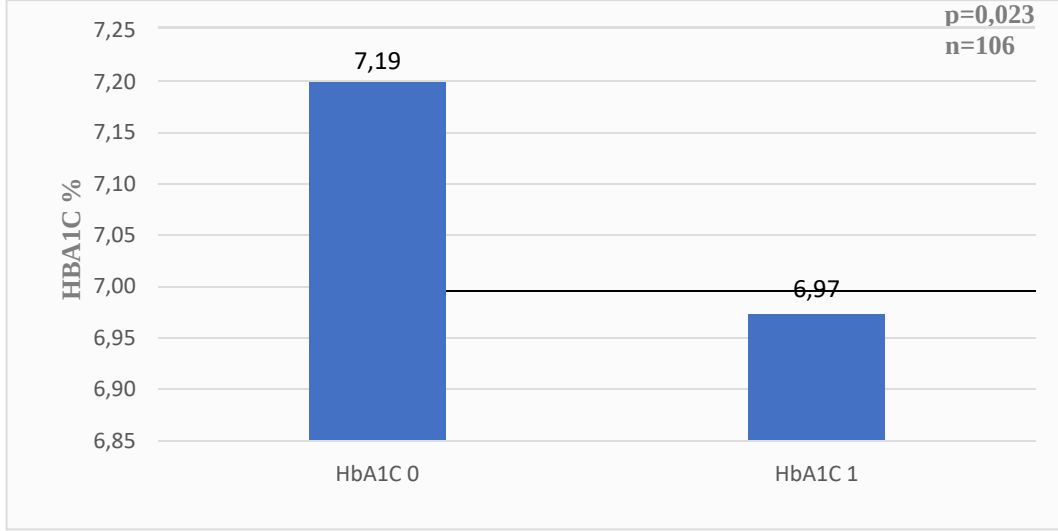
Tip 2 DM tanısı olup 0. ayda D vitamini eksikliği saptanan tedavi verilen ve 3. ay kontrolünde D vitamini düzeyleri normal aralığa gelen hasta sayısı 106 idi. Bu grubun 83'ü (%78,3) kadın, 23'ü (%21,7) erkek idi. Bu 106 hastanın yaş ortalaması ise $56,7 \pm 12,1$ olarak saptandı (Tablo VIII).

Tablo VIII: Tip 2 DM Tanısı Olan İlk Başvurusunda D Vitamini Eksikliği Saptanıp Tedavi Alan Hasta Grubunun Tanımlayıcı Verileri

	Toplam	Minimum	Maksimum	Ortalama
YAŞ	106	26	78	$56,71 \pm 12,15$
AKG-0 (mg/dl)	97	42,0	654,0	$163,66 \pm 100,22$
AKG-1 (mg/dl)	100	81,5	578,0	$147,49 \pm 75,69$
AKG-2 (mg/dl)	29	93,0	335,0	$155,26 \pm 65,70$
TKG-0 (mg/dl)	56	77,9	576,0	$219,94 \pm 106,74$
TKG-1 (mg/dl)	51	52,40	441,00	$194,54 \pm 89,43$
TKG-2 (mg/dl)	12	95,4	383,0	$214,73 \pm 101,21$
HbA1c-0 (%)	106	4,45	15,50	$7,19 \pm 1,90$
HbA1c-1 (%)	106	4,35	13,10	$6,97 \pm 1,81$
HbA1c-2 (%)	31	5,16	10,17	$6,79 \pm 1,36$
D.VİT-0 (ng/ml)	106	3,00	19,60	$9,29 \pm 4,82$
D.VİT-1 (ng/ml)	106	20,1	70,00	$24,41 \pm 14,16$
D.VİT-2 (ng/ml)	31	20,3	56,20	$23,38 \pm 12,03$
TSH-0 (uIU/ml)	106	0,005	19,600	$2,52 \pm 2,65$
TSH-1 (uIU/ml)	106	0,110	28,900	$2,96 \pm 3,90$
TSH-2 (uIU/ml)	31	0,580	18,500	$3,26 \pm 3,72$
sT4-0 (ng/dl)	106	0,770	3,190	$1,32 \pm 0,29$
sT4-1 (ng/dl)	106	0,76	2,02	$1,32 \pm 0,24$
sT4-2 (ng/dl)	31	0,50	2,74	$1,34 \pm 0,38$
sT3-0 (ng/dl)	67	1,59	14,90	$2,97 \pm 1,57$
sT3-1 (ng/dl)	71	1,39	5,14	$2,77 \pm 0,60$
sT3-2 (ng/dl)	31	1,76	3,71	$2,73 \pm 0,53$

AKG: Açlık Kan Glukozu, TKG: Tokluk Kan Glukozu, HbA1c: Hemoglobin A1c, D.vit: D Vitamini, TSH: Tiroid Stimulan Hormon st4: Serbest T4, st3: Serbest T3

Tip 2 DM tanılı hastalardan ilk başvuru anında D vitamini eksikliği saptanan, D vitamini tedavisi alarak D vitamini düzeyi normal aralığa gelen hasta grubunda (n:106) istatistiksel olarak 0. ay ile 3. ay HbA1c değerleri arasında anlamlılık olup olmadığını saptamak için Wilcoxon testi kullanıldı. Bu 106 hastanın başvuru anındaki HbA1c ortalaması $7,19 \pm 1,9$; 3. ay replasman tedavisi sonrası ortalama HbA1c ortalaması $6,97 \pm 1,8$ olarak saptandı (Şekil IV).



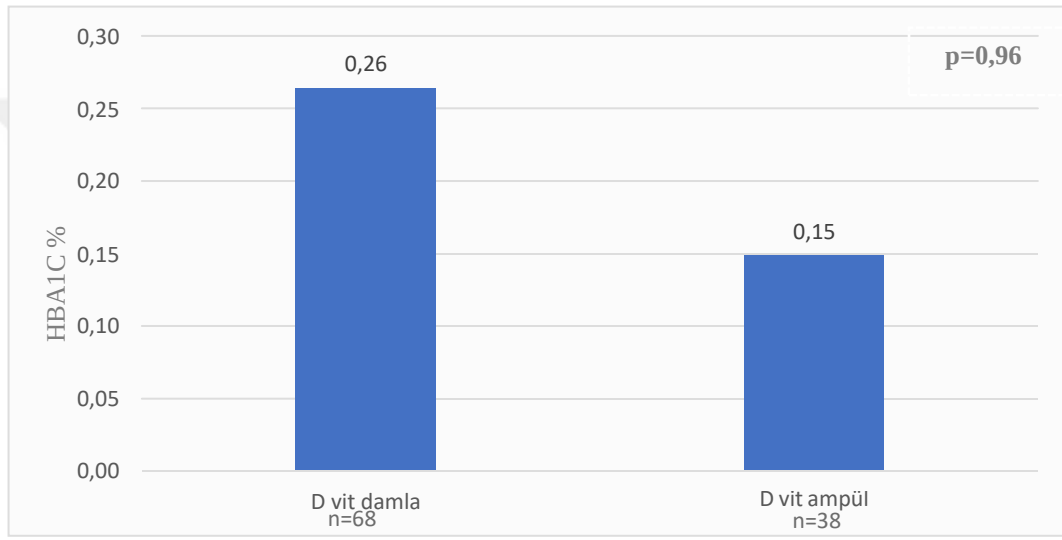
Şekil IV: Tip 2 DM Tanılı Olup D Vitamini Eksikliği Olan ve 0. Ayda Replasman Tedavisi Verilen Hastalarda 0. ve 3. Ayda HbA1c Değişimi (HbA1c-0, HbA1c-1)

Tip 2 DM tanısı olup 0. ayda D vitamini eksikliği nedeniyle D vitamini replase edilerek normal aralığa getirilen hastaların 0. ay ve 3. ay HbA1c değerleri karşılaştırıldığında; 3.ayda HbA1c değerlerinde anlamlı düşüş olduğu saptandı ($p=0,023$).

Tip 2 DM tanısı olup ilk başvuru anında D vitamini eksikliği saptanan, D vitamini tedavisi alarak D vitamini düzeyi normal aralığa gelen hasta grubunun ($n:106$) %64'ünün ($n:68$) D vitamini damla, %36'sının ($n:38$) D vitamini ampul tedavisi aldığı görüldü. D vitamini damla alanlarda tedavi öncesinde D vitamini düzeyi ortalaması $9,69\pm5,05$ ng/ml bulunurken tedavi sonrası 3. ayda D vitamini değeri $20,25\pm9,49$ ng/ml olarak bulundu. D vitamini ampul tedavisi alanlarda tedavi öncesi D vitamini düzeyi ortalaması $8,57\pm4,33$ ng/ml iken tedavi sonrası 3. ayda D vitamini ortalaması $31,86\pm17,80$ ng/ml olarak saptandı.

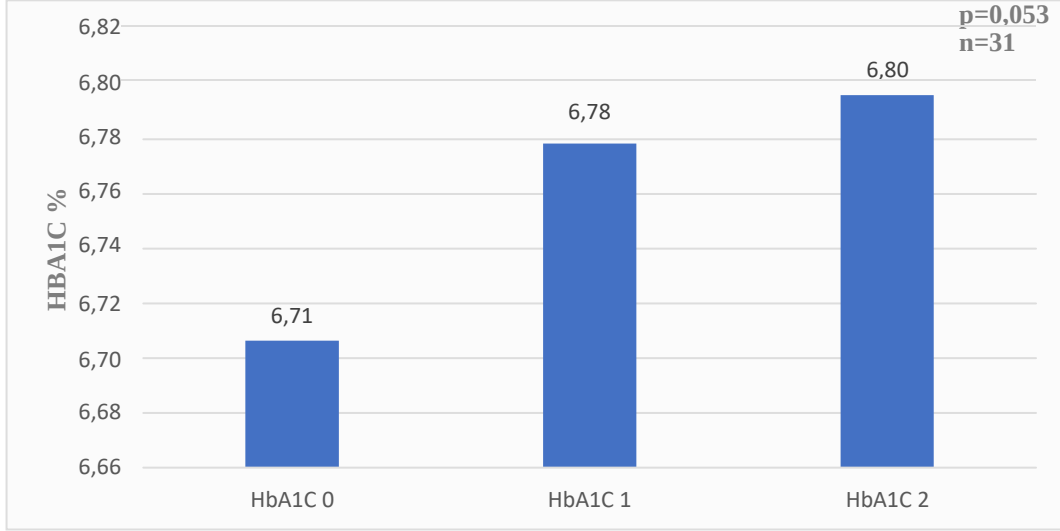
D vitamini düzeyine göre ciddi eksiklik ve eksiklik olarak gruplandırıldığında replasman sonrası HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,92$).

Hastaların oral damla yada ampül tedavisi almalarına göre HbA1c değerindeki değişime baktığımızda; D vitamini damla verilerek tedavi edilenlerde HbA1c ortalama % 0,26 düşerken, D vitamini ampul verilerek tedavi edilenlerde HbA1c değerinin %0,16 düştüğünü saptadık (Şekil V). Oral damla ve ampulle verilen replasman tedavi modellerinin 3. ay HbA1c değerleri üzerine etkisi karşılaştırıldığında; oral damla ve ampul replasman tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,96$).



Şekil V: D Vitamini Tedavi Gruplarına göre 0.ve 3. Ayda HbA1c'nin Ortalama Değişimi

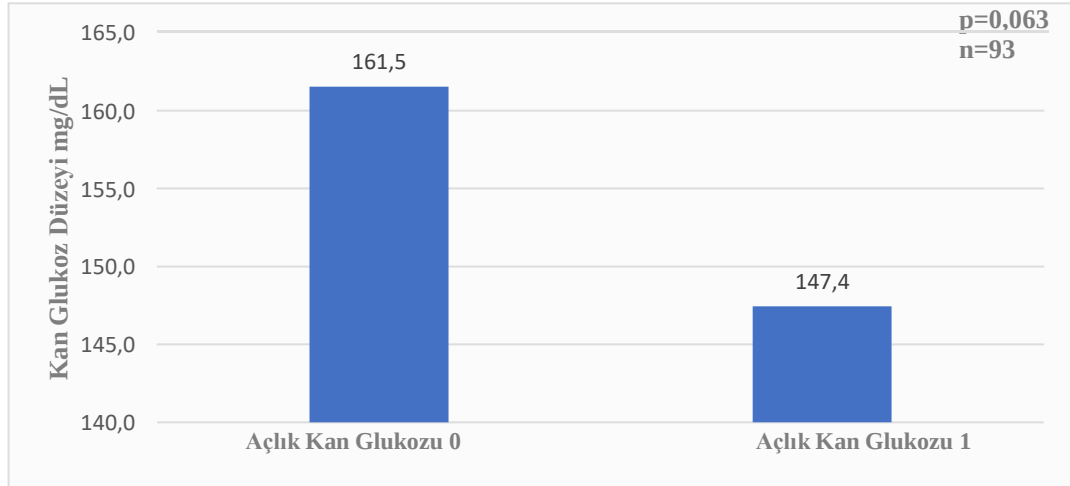
Tip 2 DM tanısı olup 0. ayda D vitamini eksikliği saptanan, D vitamini tedavisi olarak D vitamini düzeyi 3. ayda normal aralığa gelen ve 6. ay kontrolüne gelen 31 hasta verisine ulaşıldı. Bu hasta grubunun başvuru anında HbA1c ortalaması %6,71; 3. ay kontrollerinde HbA1c ortalaması %6,78; 6. ay kontrollerinde HbA1c ortalaması %6,80 olarak bulundu. D vitamini replasmanının 0.-3.-6. ay HbA1c üzerine etkisini istatistiksel olarak değerlendirmek için Friedman testi kullanıldı. D vitamini replasmanı yapıp D vitamin değeri normal aralığa gelen Tip 2 DM hastaların 0.-3.-6. ay HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,053$) (Şekil VI).



Şekil VI: Tip 2 DM Tanılı Olup D Vitamini Eksikliği Olan Hastaların Tedavi ile 0.ay, 3.ay ve 6.ayda HbA1c Değişimi (HbA1c-0, HbA1c-1, HbA1c-2) (p=0,053)

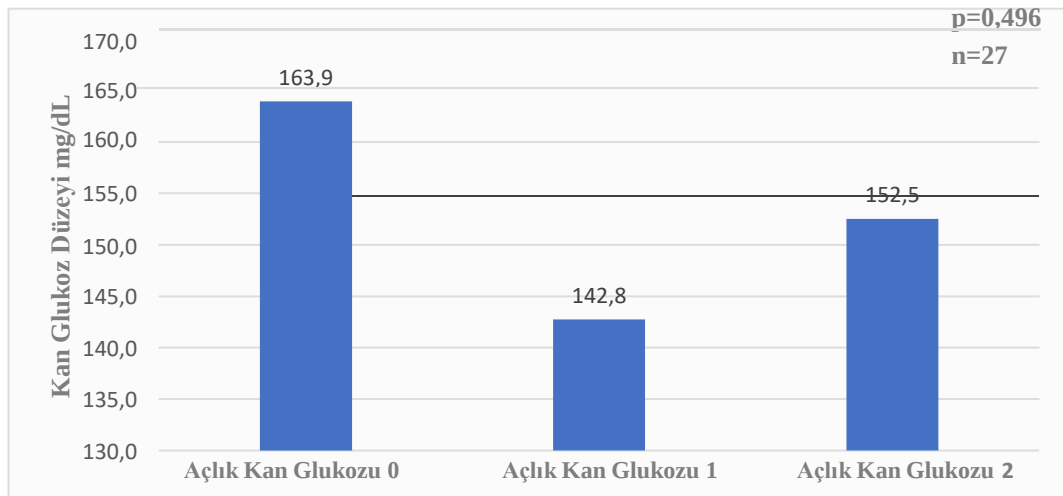
Tip 2 DM tanılı D vitamini eksikliği olup tedaviye rağmen 3. ayda D vitamini eksikliği devam eden ve 3. ayda ek D vitamini replasmanı verilen ve 6. ay kontrolüne gelen hasta sayısı 3 olup; örneklem sayısı yetersizliğinden istatistiksel anlamlılık düzeyi belirlenememiştir.

Tip 2 DM tanılı hastalardan ilk başvuru anında D vitamini eksikliği saptanan, D vitamini tedavisi alarak 3. ay D vitamini düzeyi normal aralığa gelen ve ortalama açlık kan glukozu tetkik edilen grupta (n:93); D vitamini ve ortalama açlık kan glukozu değerleri arasındaki değişim Wilcoxon testi kullanılarak hesaplandı. Hasta grubunun başvuru anında ortalama açlık kan glukozu değerleri $161,5 \pm 100$ mg/dl iken; 3. ay ortalama açlık kan glukozu değerleri $147,4 \pm 75$ mg/dl olarak saptandı (Şekil VII). 0. ay ile 3. ay ortalama açlık kan glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,063).



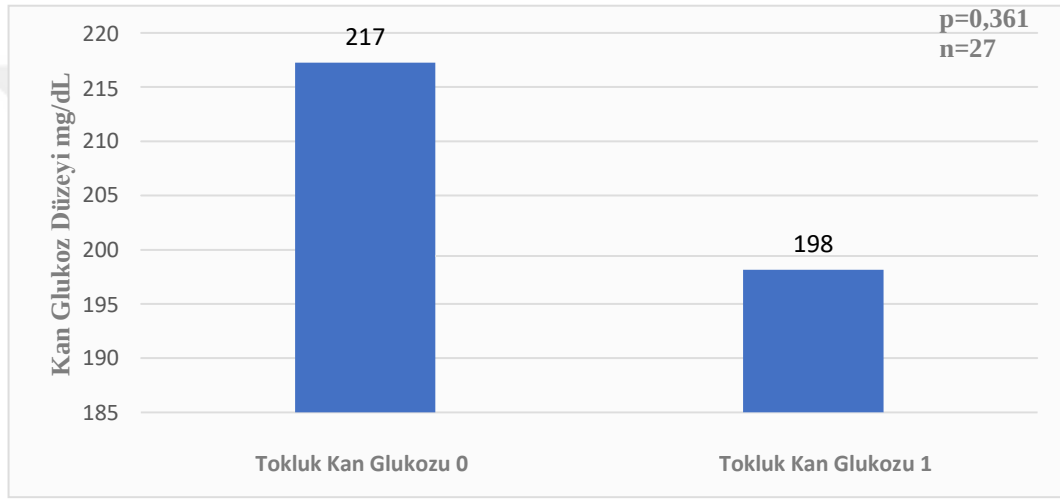
Şekil VII: D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Replasman Tedavisinin 3. Ay Açlık Kan Glukozu Üzerine Etkisi (p=0,063).

Tip 2 DM tanılı hastalardan ilk başvuru anında D vitamini eksikliği saptanan, D vitamini tedavisi olarak D vitamini düzeyi yükselen, açlık kan glukoz değerleri tetkik edilen hastaların 0. 3. 6. ay (n:27) açlık kan glukoz değerleri Friedman testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Hasta grubunun başvuru anındaki açlık kan glukoz değeri 163,9 mg/dl; üçüncü ay başvurusunda ortalama açlık kan glukoz değeri 142,8 mg/dl; altıncı ay başvurusunda ortalama açlık kan glukoz değeri 152,5 mg/dl olarak saptandı (Şekil VIII). İstatistiksel olarak 0.-3.-6. ay ortalama açlık kan glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,496).



Şekil VIII: Tip 2 DM Tanılı Olup D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda D Vitamini Tedavisinin 0., 3., 6. Ayda Açlık Kan Glukozu Üzerine Etkisi (p=0,496).

Tip 2 DM tanılı hastalardan ilk başvuru anında D vitamini eksikliği saptanan, D vitamini tedavisi alarak D vitamini düzeyi normal aralığa gelen, 0. ve 3. ayda tokluk kan glukoz değerleri tetkik edilen hastaların (n:27) 0. ve 3. ay tokluk kan glukoz değerlerindeki değişim Wilcoxon testi kullanılarak hesaplandı. Hasta grubunun başvuru anındaki tokluk kan glukoz ortalaması 217 mg/dl; üçüncü ay başvurusunda 198 mg/dl olarak bulundu (Şekil IX). İstatistiksel olarak 0. ve 3. ay ortalama tokluk kan glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,361).



Şekil IX: Tip 2 DM Tanılı Olup D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda D Vitamini Tedavisinin 3. Ay Tokluk Kan Glukozu Üzerine Etkisi (p=0,361).

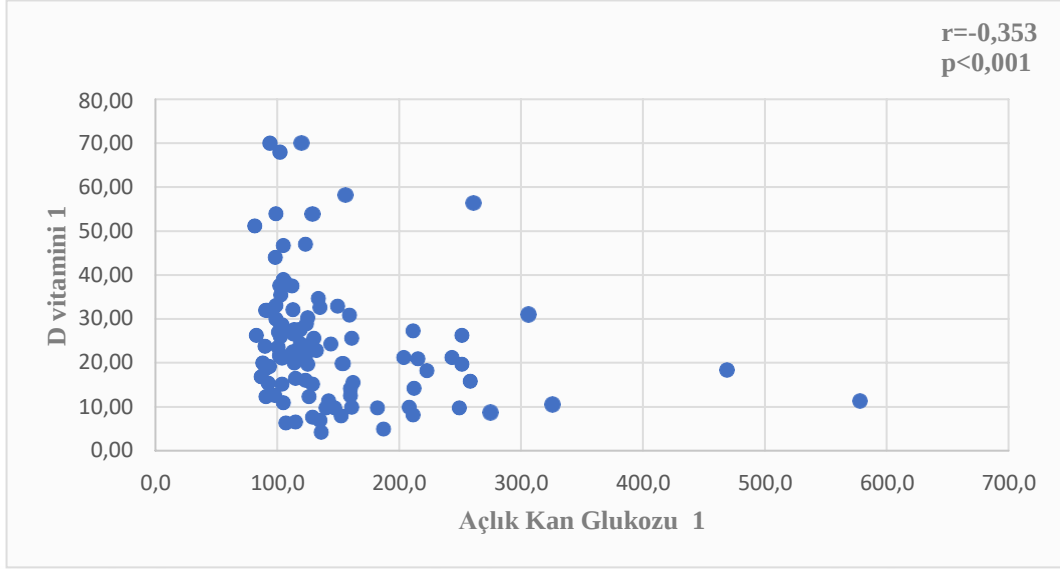
0., 3.ve 6. ay başvurularında toplamda 6 hastanın D vitamini tedavisi sonrasında ortalama tokluk kan glukoz değerlerine bakılmış olup; örneklem sayısı yetersizliğinden istatistiksel anlamlılık düzeyi belirlenememiştir.

Tip 2 DM tanılı olup 0. ayda D vitamini eksikliği olan ve tedavi alan hastaların başvuruları esnasında laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon ve istatistiksel anlamlılıklar için Spearman's testi kullanıldı (Tablo IX).

Tablo IX: Glisemik Parametreler ve D Vitamini Arasındaki Korelasyon İlişkisi

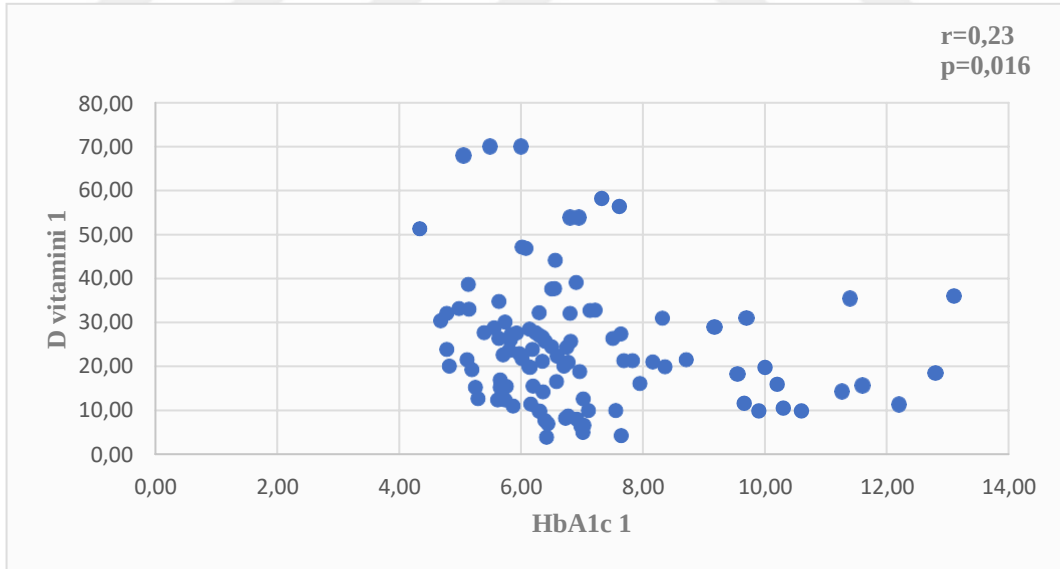
Spearman's		D vitamini 0	D vitamini 1	D vitamini 2
Açlık Kan Glukozu 0	r	0,026	-,208*	-0,039
	p	0,802	0,040	0,845
	n	97	97	28
Açlık Kan Glukozu 1	r	-0,159	-,353**	-0,172
	p	0,113	0,000	0,372
	n	100	100	29
Açlık Kan Glukozu 2	r	-0,056	-0,232	-0,152
	p	0,772	0,225	0,449
	n	29	29	27
Tokluk Kan Glukozu 0	r	-0,146	-0,210	-0,044
	p	0,282	0,121	0,887
	n	56	56	13
Tokluk Kan Glukozu 1	r	-0,078	-0,256	-0,291
	p	0,585	0,069	0,258
	n	51	51	17
Tokluk Kan Glukozu 2	r	-0,252	-0,399	-,791**
	p	0,430	0,198	0,004
	n	12	12	11
HbA1C 0	r	-0,046	-0,182	-0,164
	p	0,640	0,062	0,378
	n	106	106	31
HbA1C 1	r	-0,114	-,234*	-0,210
	p	0,245	0,016	0,257
	n	106	106	31
HbA1C 2	r	0,147	-0,172	-0,157
	p	0,430	0,354	0,408
	n	31	31	30

0. ayda D vitamini eksikliği olup; D vitamini replasman tedavisi verilen ve 3. ay başvurusunda D vitamin değerleri normal aralığa gelen grupta; D vitamini ve açlık kan glukoz değerleri arasında düşük düzeyde ($r=-0,353$) ancak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$) (Şekil X).



Şekil X: 3. Ay D Vitamini- Açlık Kan Glukoz Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği

Aynı hasta grubunun 3. ay başvurusundaki D vitamini ve HbA1c arasında ise düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0,23$ $p=0,016$) (Şekil XI).

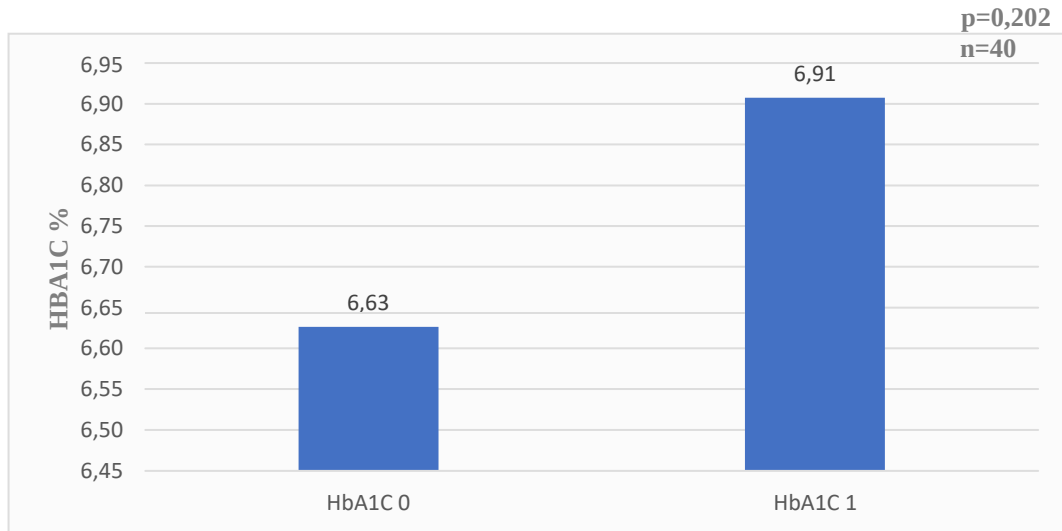


Şekil XI: 3. Ay D Vitamini-HbA1c Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği

Ancak bu hasta grubunun 3. ay başvurusunda tokluk kan glukozu değerleri ve D vitamini değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,069$).

Çalışma grubumuzda 53 tip 2 DM hastasında ilk başvurusunda tiroid disfonksiyonu saptandı. Tiroid disfonksiyonu olan hastaların %71,7'si kadın (n:38), %28,3'ü (n:15) erkek idi. Tip 2 DM tanısı olan ve 0. ayda hipotiroidisi bulunan hasta sayısı 40, hipertiroidisi bulunan hasta sayısı 11 idi. Bu hastaların yaş ortalaması $59,5 \pm 11$ idi. Tip 2 DM tanısı olup 0. ayda tirotoksikoz tanısı alan hasta sayısı 1 idi. Aynı şekilde yeni tanı hipotiroidisi olan 1 kişi idi. Bu iki hasta istatistiksel olarak yeterli sayıda olmadıkları için çalışmaya dâhil edilmedi.

Tip 2 DM ve hipotiroidi tanısı bulunan ve 0. ayda hipotiroidi laboratuvarı değerleri devam eden ve levotiroksin replasman tedavisi verilip 3. ayda ötiroid hale gelen hasta sayısı 40 idi. Bu hastaların istatistiksel olarak tedavi öncesi ve sonrası HbA1c değişimi Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi. Bu 40 hastanın 0. ayda HbA1c ortalaması $6,61 \pm 1,26$ iken tiroid replasman tedavisi sonrası bakılan 3. ay ortalama HbA1c değerleri $6,91 \pm 1,76$ idi. 0. ayda hipotiroidi laboratuvarı değerleri devam eden ve levotiroksin replasman tedavisi verilip 3. ayda ötiroid hale gelen hastaların 0. ay ve 3. ay HbA1c değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,202$) (Şekil XII).



Şekil XII: Tip 2 DM Tanısı Olup 0. Ay Hipotiroidi Replasman Tedavisinin 3. Ay HbA1c Değerlerine Etkisi ($p=0,202$)

Tip 2 DM tanısı olup 0. ay başvurusunda hipotiroidisi bulunan ve replasman tedavisi ile 3.ayda ötiroid hale gelen hastaların ortalama açlık kan glukoz değerleri arasında istatistiksel anlamlılık açısından Wilcoxon testi kullanıldı. Toplam 37 hastanın 0. ve 3. ayda açlık kan glukozu istenmişti. Bu hastaların 0. ay ortalama açlık kan glukoz değerleri $129,3 \pm 33,7$ mg/dl iken; 3. ay ortalama açlık kan glukoz değerleri $150 \pm 64,6$ mg/dl saptandı. Bu hastaların 0. ay ve 3. ay ortalama açlık kan glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,14$).

Tip 2 DM tanısı olup 0. ay başvurusunda hipotiroidisi bulunan ve tiroid replasman tedavisi ile 3. ayda ötiroid hale gelen hastaların ortalama tokluk kan glukoz değerleri arasında istatistiksel anlamlılık açısından Wilcoxon testi kullanıldı. Toplam 17 hastadan 0. ay ve 3. ay tokluk kan glukoz değerleri istenmişti. Bu hastaların 0. ay ortalama tokluk kan glukoz değerleri $173 \pm 50,3$ mg/dl iken; 3. ay ortalama tokluk kan glukoz değerleri $182 \pm 69,6$ mg/dl saptandı. İstatistiksel olarak 0. ay ile 3. ay ortalama tokluk kan glukozu değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,40$).

Tip 2 DM ve hipotiroidi tanısı olan ve tedavi alarak 3. ve 6. ayda da ötiroid olarak izlenen hasta sayısı 6 idi. Örneklem sayısı yetersizliğinden dolayı bu hastaların 0.-3.-6. ay HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlılık düzeyi belirlenememiştir. Yine hasta sayısı yetersizliğinden bu hastaların 0.-3.-6. ay ortalama açlık kan glukozu ve ortalama tokluk kan glukozu değerleri arasında istatistiksel anlamlılık düzeyi belirlenememiştir.

İlk başvurusunda tip 2 DM ve hipertiroidisi olan ve 0. ayda hipertiroidi tedavisi verilen, 0.-3.-6. ayda HbA1c tetkik edilen hasta sayısı 6 idi. Bu hastalardan ortalama açlık kan glukozu ve ortalama tokluk kan glukozu bakılan hasta sayısı 2 olduğu görüldü. Örneklem sayısı yetersizliğinden dolayı bu hipertiroidili hastaların 0.-3.-6. ay HbA1c, ortalama açlık kan glukozu ve ortalama tokluk kan glukozu değerleri arasında istatistiksel anlamlılık düzeyi belirlenememiştir.

V.

TARTIŞMA

Tip 2 DM dünya çapında erken hastalık ve ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Tip 2 DM'un yol açtığı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile sağlık harcamalarının önemli bir kısmını oluşturur, diyabetin yaşam kalitesi ve ekonomi üzerine olumsuz etkileri mevcuttur (165). Tip 2 DM hastalarında prediyabet döneminden başlayarak retinopati, nefropati, nöropati olmak üzere mikrovasküler komplikasyonlar, özellikle koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme olmak üzere makrovasküler komplikasyonlar görülebilmektedir (166). Birçok çalışmada sıkı glisemik kontrolün; özellikle mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (167).

D vitamini yağda çözünen bir vitaminidir. D vitamininin kas-iskelet sistemi başta olmak üzere vücutta birçok sistem üzerinde etkileri mevcuttur. D vitamini eksikliğinde birçok kronik hastalığın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (7).

Dünyada bir milyar insanın D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. ABD'de erişkin 4495 katılımcının alındığı NHANES çalışmasında D vitamini eksikliği oranı %41,6 saptanmıştır, NHANES çalışmasında 60-65 yaş arasında D vitamini eksikliği prevalansı en yüksek saptanırken, erkek-kadın cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır (168). İskoçya'nın batısında prospektif olarak yapılan Midspan çalışmasında ise 1040 erkek ve 1298 kadından oluşan popülasyon 1996 yılını takiben ortalama 14.4 yıl takip edilmiş, ortalama 25(OH)D vitamini seviyesi 18,6 ng/ml bulunmuştur (8). Türkiye'de 2488 hasta ile yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği %24 olarak bulunmuştur (169). Bayani ve arkadaşlarının 120 diyabetik ve 120 non-diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada diyabetik hastaların %64,2'sinde non-diyabetik hastaların %36,6'sında D vitamini eksikliği saptanmıştır (170).

Bizim çalışmamızda ise çalışma grubumuzu oluşturan 263 diyabetik hastanın 168'sinde (%63) D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) saptandı. Diyabetik hasta popülasyonda D vitamini eksikliği oranı, Bayani ve arkadaşlarının çalışması ile benzer bulundu. D vitamini eksikliği olan 168 hastanın %72'si kadın %28'i erkek idi. Çalışma grubumuza dâhil edilen tip 2 DM hastalarında D vitamini eksikliği kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekteydi. D vitamini eksikliği olan bu 168 hastanın 105'inde ciddi D vitamin eksikliği görüldü. Ciddi D vitamini eksikliğinin (<10 ng/ml) kadın cinsiyette (n:80) daha fazla olduğu saptandı. Yaş gruplarına baktığımızda D vitamini eksikliği %64 oranla en fazla 50-70 yaş grubunda görülmekteydi.

D vitamini eksikliğinin; rikets, osteomalazi, osteoporoz gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarının patogeneğinde yer aldığı bilinmektedir. D vitamini eksikliğinin gen aktivasyonu-inaktivasyonu üzerinden malignite, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve tip 1-2 DM ile ilişkisi halen birçok çalışmanın konusudur (30).

D vitamininin beta hücreleri üzerinden insülin salınımını arttırdığı bilinmektedir. D vitamini eksikliğinde ise yeni diyabet insidansında artma ve mevcut diyabet glisemik kontrolünde kötüleşme hipotezi birçok çalışmanın konusu olmuştur (4).

Onbir prospektif çalışmanın metaanalizinde 3612 tip 2 DM ve 55.713 sağlıklı katılımcı ele alındığında dolaşımdaki 25(OH)D vitamini düzeyi ile tip 2 DM mevcudiyeti arasındaki negatif korelasyon ortaya koyulmuştur (171).

Midspan prospektif çalışmasında 25(OH)D vitamini seviyeleri ile tip 2 DM negatif ilişkili bulunurken, D vitamini replasmanının tip 2 DM oluşmasında herhangi bir önleyici etkisi saptanmamıştır (8).

Kositsawat ve arkadaşları 2003-2006 yılları arasında yapılan NHANES çalışmasında 9773 yetişkinde 25(OH)D vitamini ve HbA1c arasındaki ilişkiyi incelemiş ve DM'ü olanlarda serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile HbA1c değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p=0,0045$). Bizim çalışmamızda da Kositsawat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak 3.ay başvurularında replasman tedavisi alarak normal D vitamini aralığına sahip olan hastaların HbA1c değerlerinde anlamlı düşüş saptanmış ($p=0,023$) ve HbA1c ile 25(OH)D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,016$ $r=-0,23$).

Mirhossen ve arkadaşlarının metaanalizinde 24 klinik çalışma (n:1528 hasta) değerlendirilmiş, tip 2 DM hastalarında D vitamini replasmanı etkilerine bakılmıştır. D vitamini verilme süreleri çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte ortalama üç aydır. Bu çalışmaların on tanesinde D vitamini replasmanı ile plaseboya göre anlamlı HbA1c düşüşü saptanmıştır ($p<0,001$). Açlık kan şekerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,3$) (172). Chunhua ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde; 24 çalışmada HbA1c ve 18 çalışmada açlık kan glukozları takip edilen tip 2 DM hastalarında üç aydan uzun süre D vitamini replasmanı verilenlerde HbA1c seviyelerinin anlamlı azaldığı ($p=0,001$) ancak açlık kan şekerinin anlamlı değişmediği ($p=0,10$) görülmüştür (173). Yine Lee ve arkadaşlarının 29 çalışmayı (n:3324) içeren derlemesinde; 19 çalışmada HbA1c, 16 çalışmada açlık kan glukoz değerleri değerlendirilmiştir, D vitamini replasmanı ile HbA1c'de azalma ($p=0,022$) olurken açlık kan glukozunda değişim olmamıştır ($p=0,54$) (174). Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde diyabeti ve D vitamini eksikliği olup 0. ayda D vitamini replasmanı yapılan hastaların 3. ayda glisemik durumları HbA1c, açlık kan glukoz değerleri ve tokluk kan glukoz değerleri ile değerlendirilmiştir. Tip 2 DM olup 0. ayda D vitamini replasman tedavisi verilen ve D vitamini değerleri normal aralığa gelen hastalarda 3. ayda HbA1c değerlerinde anlamlı düşüş saptadık ($p=0,023$). Ancak yukarıdaki çalışmalara benzer olarak 0. ay ile 3. ay açlık kan glukoz değerlerinde de tokluk kan glukoz değerlerinde de anlamlı düşüş saptamadık (sırasıyla $p=0,063$ $p=0,36$). HbA1c 3 aylık ortalamayı yansıtır ancak açlık kan glukozu ve tokluk kan glukozu anlık ölçümler olup hastanın diyeti, stresi, poliklinikte beklediği süreye

göre değişebilmektedir. Bu nedenle D vitamini replasmanı sonrası HbA1c'de anlamlı farklılık saptanırken açlık kan glukozu ve tokluk kan glukozu değerlerinin benzer bulunduğunu düşünmekteyiz.

Uzun dönem çalışmalar baktığımızda SUNNY çalışmasında tip 2 DM hastaları çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmaya alınmış. Tip 2 DM hastalarının 129'una aylık 50.000 IU D vitamini ve 132'sine plasebo verilmiştir, 6 ay sonra HbA1c'de ($p=0,42$) farklılık bulunmamıştır (175). Jorde ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı bir çalışmada oral antidiyabetik ve insülin tedavisi alan 32 tip 2 DM tanılı hasta randomize edilmiş, 6 ay boyunca haftada bir 40.000 IU D vitamini plaseboya karşı verilmiştir. Altı ay sonrasında C-peptit, fruktozamin, HbA1c, insülin ve açlık glukozunda başlangıç değerlerine göre ve plaseboya göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,09$). HbA1c değişimi %0,5 olup hasta sayısının artması ile anlamlı olabileceği ifade edilmiştir (176). Soric ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada tip 2 DM'u olan 18 hastaya C vitamini ve 19 hastaya D vitamini verilmiş, HbA1c değerleri karşılaştırılmıştır. D vitamini verilen ve HbA1c bazal değeri $>9\%$ olan grupta HbA1c düşüşü görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,16$), daha kapsamlı çalışmalar önerilmiştir (177). Breslavsky ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya 47 tip 2 DM hastası ve kontrol grubu alınmıştır. Çalışma grubuna günde 1000 IU D vitamini bir yıl boyunca verilmiştir. Bir yıl sonunda D vitamini verilen çalışma grubunda serum 25(OH)D vitamini düzeyi anlamlı olarak yükselmiştir ($p=0,022$). Ancak açlık glukozu ($p=0,87$), HbA1c ($p=0,21$) ve HOMA-IR ($p=0,3$) ölçümlerinde istatistiksel anlamlı bir değişim bulunmamıştır (178).

Bizim çalışmamızda da DM olup D vitamini replasmanı verilen ve 6. ayda D vitamin değerleri halen normal aralıkta olan hastaların 0 ile 6. ay HbA1c, açlık kan glukoz değerleri ve tokluk kan glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığında baktık. Toplamda 0.-3.-6. ay kontrolüne gelen ve HbA1c bakılan kişi sayısı 31 idi. İstatistiksel olarak 0. ay ile 6. ay HbA1c değerleri

arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,053$). 0.-3.-6. ay kontrolüne gelen ve açlık kan glukoz değerleri bakılan kişi sayısı 27 idi. İstatiksel olarak 0.-3.-6. ay açlık kan glukoz değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,496$). 0.-3.-6. ay kontrolüne gelen ve tokluk kan glukoz değerleri bakılan kişi sayısı 6 idi, istatiksel olarak örneklem sayımız yetersizdi.

Sabherwal ve arkadaşlarının bir çalışmasında 52 tip 2 DM tanılı, D vitamini eksikliği olan hastada yaptıkları çalışmada; D vitamini replasmanının glisemik kontrole etkileri incelenmiştir. D vitamini ciddi eksikliği olanlarda (<10 ng/ml), eksiklik olanlara (10-20 ng/ml) göre daha belirgin olmak üzere HbA1c düşüşü saptanmıştır ($p=0,001$) (179). Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyine göre ciddi eksiklik ve eksiklik olarak gruplandırıldığında replasman sonrası HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,92$).

Tip 2 DM ve tiroid disfonksiyonları sıklıkla birliktelik gösteren iki endokrinopatidir. Birçok çalışma diyabetik hastalar ile kontrol grubunu karşılaştırmış, diyabetik hastalarda tiroid disfonksiyonları daha fazla gözlenmiştir (5).

Elgazar ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada 200 diyabetik çalışma grubu ve 200 sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuş. Diyabetik hasta grubunun %7'sinde hipotiroidi, %13'ünde subklinik hipotiroidi, %3'ünde hipertiroidi, %6'sında subklinik hipertiroidi saptanmıştır. Kontrol grubunun ise %5'inde tiroid disfonksiyonu saptanmıştır. Özellikle subklinik hipotiroidi olmak üzere diyabetik grupta tiroid disfonksiyonlarının daha fazla olduğu görülmüştür (3).

Bizim çalışmamızda ise 263 tip 2 DM hastasında %20 oranında tiroid disfonksiyonu gözlemlenmiştir. Bunların %75,4'i (n:40) hipotiroidi hastasıydı, %24,6 (n:11) ise hipertiroidi hastasıydı.

Jali ve arkadaşlarının 713 tip 2 DM hastasını incelediği çalışmada tiroid disfonksiyonu kadın cinsiyette daha fazla olmak üzere %16,2 saptanmıştır (180). Bizim çalışmamızda DM tanısı olup tiroid disfonksiyonu olan hasta %20,1 (n:53) idi. Tiroid disfonksiyonu olanların 38'i kadın, 15'i ise erkekti. Yapılan diğer çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da tiroid disfonksiyonu kadınlarda daha sık bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda tiroid disfonksiyonu olan DM hastalarında glisemik kontrolün kötüleştiği gösterilmiştir. Hage ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada tirotoksikozlu hasta topluluğunda glisemik kontrol kötü seyrettiği saptanmıştır (181).

Ogbonna ve arkadaşlarının 354 tip 2 DM hastasını aldığı çalışmada tiroid disfonksiyonu olanlar %43,5 oranında saptanmıştır. Tiroid disfonksiyonu olanlarda olmayanlara göre HbA1c ($8,1 \pm 1,9$, $5,1 \pm 1,2$) ($p=0,001$) daha yüksek saptanmıştır (182).

Bilic-Komerica ve arkadaşlarının 38'i diyabet 100 subklinik hipotiroidisi olan hastayı aldığı çalışmada altı aylık LT4 tedavisi sonrasında HbA1c ve açlık insülini değerlerinin belirgin düştüğü saptanmıştır. HbA1c ortalamaları 6.74'ten 6.26'ya düşerek ($p=0,01$) diyabetik grupta da anlamlı bulunmuştur (183). Bizim çalışmamızda hipotiroidi olarak değerlendirilen 40 hastada başlangıç ve 3. ayda HbA1c değerleri benzer bulunmuştur ($p=0,202$). Bunun nedeni poliklinik şartlarında tiroid disfonksiyon sorgulamasının iyi yapılamaması sonucu örneklem sayımızın az olmasından olabilir.

Bu hastalarda 6. ay kontrollerinde DM ve tiroid disfonksiyon ilişkisini değerlendirmek istediğimizde de 6. ay kontrolüne gelen hasta sayısının yetersiz olduğunu saptamamız bu tezimizi doğrulamaktadır. 0.-3.-6. ay kontrollerine 3 aylık periyotlarla düzenli bir şekilde gelmedikleri ve örneklem sayımızın az

olmasından kaynaklı bu hastaların 6. ayda ve tiroid disfonksiyon ilişkisini değerlendiremedik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun nedeni Tip 2 DM hastalarının kontrollerine düzenli gelmemesi veya HbA1c'nin 3 aylık periyotlarla istenebilirken tiroid fonksiyon testlerinde böyle bir kısıtlamanın olmaması neticesinde diyabet ve tiroid değerlendirmelerinin farklı zamanlara denk gelmesinden olabilir. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle anti-diyabetik ilaç ve diyet değişimleri anamnezlerinin net olarak değerlendirilememesi olası veri kaybı nedeniyle çalışmamızın kısıtlılıkların bir diğeridir.



VI. SONUÇ

1. 2015-2019 yılları arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 3 ay aralık ile rutin kontrole gelen 263 tip 2 DM hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 197'si kadın (%74,9), 66'sı erkek (%25,1) cinsiyette saptandı. Yaş ortalamaları $57,9 \pm 11,6$ idi.
2. Bu hastaların %63'ünde (n:168) D vitamini eksikliği saptandı. D vitamini eksikliği olanlardan %72'si (n:122) kadın, %28'i (n:46) erkek idi. D vitamini eksikliği olan hastaların %62'si (n:105) ciddi eksiklik düzeyinde idi. Kadın cinsiyette ciddi eksiklik düzeyinde D vitamini oranı %62 (n:80) ile $p=0,002$ istatistiki olarak anlamlı saptandı. D vitamini eksikliği en sık %64 (n:68) ile 50-70 yaş aralığında saptandı.
3. İlk başvurusunda D vitamini eksikliği olup tedavi verilen 3. aydaki başvurusunda D vitamini normal değerlerde saptanan hastaların (n:106) 0. ve 3. ay HbA1c değerleri karşılaştırıldığında anlamlı düşüş saptandı ($p=0,023$). 3. ay başvurularında D vitamini yükseldikçe HbA1c değerinde azalma saptandı ($r=-0,23$ $p=0,016$).
4. 0.-3.-6. ay kontrollerine düzenli gelen başlangıçta D vitamini eksikliği olup tedavi alarak D vitamini düzeyi normal değerlere gelen tip 2 DM hastalarında (n:31) 0.-3.-6. ay HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,053$).
5. İlk başvurusunda D vitamini eksikliği olup tedavi verilen 3.aydaki başvurusunda D vitamini değerleri normal düzeye gelen hastaların açlık kan glukoz değerleri karşılaştırıldığında (n:93) 0. ay ile 3. ay arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,063$). Bu gruba 6. ay kontrollerine gelen hastalar dâhil edildiğinde (n:25) açlık kan şekerleri arasında yine anlamlılık saptanmadı ($p=0,49$).
6. İlk başvurusunda D vitamini eksikliği olup tedavi verilen 3. aydaki başvurusunda D vitamini normal değerlerde saptanan hastalardan tokluk

kan glukozu değerleri karşılaştırıldığında (n:37) 0 ile 3. ay tokluk kan glukozu değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,6$). 6. ay tokluk kan glukozu değerlerine bakmak istediğimizde kontrollerine gelen hastalar (n:6) az olduğundan istatistiksel ölçüm yapılmadı.

7. Tip 2 DM tanılı olup 0. ayda D vitamini eksikliği olan ve tedavi olarak D vitamini normal düzeye gelen grubun başvuruları ve 3. ay esnasında laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon ve istatistiksel anlamlılıklar için Spearman's testi kullanıldı. 3.ay başvurusunda D vitamini ve açlık kan glukoz değerleri arasında düşük düzeyde ($r=-0,353$) ancak anlamlı ($p<0,001$) negatif korelasyon saptandı. Yine 3. ayda D vitamini ve HbA1c arasında düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0,23$ $p=0,016$). 3. ay başvurularında tokluk kan glukozu ve D vitamini arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,069$).
8. İlk başvurusunda tiroid disfonksiyonu olan 53 hasta çalışma grubunun %20'sini oluşturuyordu. 40 tanesinde hipotiroidi 13 tanesinde hipertiroidi mevcuttu. Yaş ortalamaları $59,5\pm 11$ idi, %71,7'si (n:38) kadın, %28,3'ü (n:15) erkek idi.
9. İlk başvurusunda hipotiroidisi olan ve tedavi değişimi ya da yeni başlanan tedavi ile ötiroid hale gelen hastaların (n:40) 0. ve 3. ay gelişlerinde HbA1c'si karşılaştırıldığında HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,202$). Bu grupta 0. 3. ve 6. aya da kontrole gelen sayısı 6 olmasından dolayı istatistiksel değerlendirme yapılmadı.
10. İlk başvurusunda hipotiroidisi olan ve tedavi değişimi sonrası ötiroid hale gelenlerden açlık kan şekeri tetkik edilenler incelendiğinde (n:37) 0. ve 3. aydaki açlık kan şekerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,14$).
11. İlk başvurusunda hipotiroidisi olan ve tedavi değişimi sonrası 3. ayda ötiroid hale gelenlerin tokluk kan glukoz değerleri örneklem sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

VII. ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: D vitamini vücutta hayati fonksiyonları olan bir hormondur. D vitamini eksikliği kas-iskelet hastalıklarına yol açmakla birlikte pek çok sistemik hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Tiroid disfonksiyonları da tip 2 DM'a sık eşlik eden endokrinopatilerdendir. Tip 2 DM'da HbA1c, açlık kan glukozu ve tokluk kan glukozu tetkik edilerek glisemik durum değerlendirilir. Biz bu çalışmada tip 2 DM hastaları arasında D vitaminin değerlerinde eksiklik olanlarına verilen replasman tedavisi sonrası 3. ay ve 6. ay açlık/tokluk kan glukoz değerlerini ve HbA1c değerlerini retrospektif inceleyerek replasman tedavisinin diyabet regülasyonunda olan rolünü ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde etik kurul onayı alındıktan sonra 2015-2019 yılları arasında İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran tip 2 DM hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan 0. 3. ve 6. ay rutin kontrolüne gelen ve 25(OH)D vitamini, serbest T4, serbest T3, TSH, HbA1c aynı anda bakılan 263 hasta çalışmaya dahil edildi. İlk başvurusunda D vitamini eksikliği olup D vitamini tedavisi alanların ve başvuru anında tiroid disfonksiyonu olup tedavi olarak ötiroid olanların glisemik durumları HbA1c, açlık kan glukoz ve tokluk kan glukoz ölçümleri ile değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $57,9 \pm 11,6$ idi. D vitamini eksikliği tedavisi olarak D vitamini normal düzeye gelen hastaların 3. ay kontrollerinde HbA1c'de başlangıca göre azalma saptandı. ($7,19 \pm 1,9$ % $6,97 \pm 1,8$, $p=0,023$) D vitamini tedavisi sonrası 0. ve 3. ay açlık kan glukozu ve tokluk kan glukoz değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,063$, $p=0,36$). Başlangıç, 3. ay ve 6. ay kontrolleri değerlendirildiğinde D vitamini tedavisiyle HbA1c, açlık kan glukozunda anlamlı değişim görülmedi ($p=0,053$ $p=0,49$). 3. ay kontrollerinde D vitamini ile açlık kan glukozu ve HbA1c arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,353$ $p<0,001$, $r=-0,23$ $p=0,016$) 6. ay kontrollerinde tokluk kan glukozu ile D vitamini arasında

negatif korelasyon saptandı ($r=-0,79$ $p=0,004$). Hipotiroidi tedavisi alan hastaların 3. ayda ötiroid olması ile HbA1c, açlık kan glukozu ve tokluk kan glukoz değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,202$ $p=0,14$ $p=0,72$).

TARTIŞMA: Daha önce D vitamini ile birçok hastalık arasında ilişki saptanmıştır. Biz bu çalışmada D vitamini tedavisi ile tip 2 DM hastalarında 3. ayda HbA1c’de anlamlı bir düşüş olduğunu saptarken; bu hastalarda 3. ay D vitamini değerleri ile HbA1c değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu da saptadık. D vitamini ile glisemik parametreler arasında saptadığımız negatif korelasyon literatür ile uyumlu olup; D vitamininin diyabet regülasyonuna olumlu katkı sağladığını desteklemektedir. 6. ay HbA1c değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamış olup; örneklem sayımızın az olması bunu açıklayabilir. Tip 2 DM bulunan hastalara tiroid disfonksiyonu eşlik edebilen endokrinopatilerdendir. Literatürde hipotiroidinin ve hipertiroidinin glisemik parametrelere olan etkileri ile ilgili birçok çalışma vardır. Bizde tiroid disfonksiyonu olan tip 2 DM hastalarında tedavi ile glisemik parametrelerin değişimini göstermeyi amaçladık. Ancak DM hastalarının 3 aylık rutin kontrollerine düzenli gelmeyişi veya poliklinik şartlarında tiroid disfonksiyon sorgulamasının iyi yapılamamasından ötürü yeterli örneklem sayısına ulaşamadık.

SONUÇ: Diyabetik hastalarda D vitamini düzey takibi önemlidir. D vitamini replasmanı ile kısa dönem takiplerinde diyabetik hastaların glisemik parametrelerinde iyileşme sağlanmaktadır. Ancak daha büyük hasta grubu ve D vitamini replasmanı yapılarak devam eden prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın retrospektif olması, verilerin kaydedilmesindeki olası hatalar bulgularımızı etkilemiş olabilir.

Anahtar kelimeler: 25(OH)D vitamini, tiroid stimülan hormon, tip 2 diabetes mellitus, hemoglobin A1c

VIII. ABSTRACT

Introduction and Purpose: Vitamin D is a hormone with vital functions in the body. Vitamin D deficiency causes musculoskeletal diseases besides it has been associated with many systemic diseases. Also, thyroid dysfunctions frequently accompany type 2 DM. In Type 2 DM, HbA1c, fasting blood glucose and postprandial blood glucose are analyzed for evaluate the glycemic state. In this study, we aimed to reveal the role of replacement therapy in diabetes regulation by retrospectively examining fasting/postprandial blood glucose values and HbA1c values at the 3rd and 6th months after replacement therapy given to those with deficiencies in vitamin D among type 2 DM patients.

Material and Method: After getting the ethics committee approval at Afyon Health Sciences University Medical Faculty Hospital, type 2 DM patients who applied to the Internal Medicine Policlinic between 2015 and 2019 were evaluated retrospectively. Of these patients, 263 patients who came to the regular control of the 3rd and 6th months and who were tested for 25(OH) vitamin D, free T4, free T3, TSH, HbA1c at the same time were included in the study. In the first application, the individuals that had vitamin D deficiency and received vitamin D treatment and those who had thyroid dysfunction and euthyroid with treatment were evaluated with HbA1c, fasting blood glucose and postprandial blood glucose measurements for the glycemic status.

Results: The mean age of the patients included in the study was $57,9 \pm 11,6$. HbA1c was decreased in the 3rd month follow-up of patients whose vitamin D levels were normal by taking vitamin D deficiency therapy compared to baseline ($7,19 \pm 1,9$ $6,97 \pm 1,8$, $p=0,023$). There was no significant difference between fasting blood glucose and postprandial blood glucose values at 0 and 3 months after vitamin D treatment ($p=0,063$ $p=0,36$, respectively). When the initial, 3rd, and 6th month controls were evaluated, HbA1c and fasting blood glucose did not change significantly with vitamin D treatment ($p=0,053$ $p=0,49$).

Negative correlation between vitamin D and fasting blood glucose and HbA1c in the 3rd month controls were determined ($r = -0,353$ $p < 0,001$, $r = -0,23$ $p = 0,016$, respectively). Negative correlation between and vitamin D in 6th month controls were determined ($r = -0,79$ $p = 0,004$). The patients who had received hypothyroid treatment and were euthyroid at the 3rd month, no significant difference was found for HbA1c, fasting blood glucose and postprandial blood glucose values were comparement ($p = 0,202$ $p = 0,14$ $p = 0,72$, respectively).

Discussion: Previously, there has been a relationship between vitamin D and many diseases. In this study, we determined that there was a significant decrease in HbA1c in the 3rd month in type 2 DM patients with vitamin D treatment; In these patients, we also found a negative correlation between 3rd month vitamin D values and HbA1c values. The negative correlation that we found between vitamin D and glycemic parameters is compatible with the literature; it supports that vitamin D contributes positively to diabetes regulation. There was no significant difference in 6th month HbA1c values; The low number of our sample can explain this. It is one of the endocrinopathies that may accompany thyroid dysfunction in patients with type 2 DM. There are many studies in the literature about the effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on glycemic parameters. We aimed to show the change of glycemic parameters with treatment in type 2 DM patients with thyroid dysfunction. However, we could not reach the sufficient number of samples due to the fact that DM patients did not come to their 3-month routine controls regularly or the thyroid dysfunction questioning was not performed well in the outpatient clinic.

Conclusion: Vitamin D level monitoring is important in diabetic patients. In short-term follow-up with vitamin D replacement, the glycemic parameters of diabetic patients are improved. However, larger patient group and prospective studies with ongoing vitamin D replacement are needed. Because of that our study was retrospective and possible errors of recording the data may have affected our findings.

Key words: 25 (OH) Vitamin D, thyroid stimulating hormone, type 2 diabetes mellitus, hemoglobin A1c

IX. KAYNAKÇA

1. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. Vol. 4, Nutrients. MDPI AG; 2012. p. 52–67.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.
3. Elgazar EH, Esheba NE, Shalaby SA, Mohamed WF. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2019;13(4):2513–7.
4. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2012;29(8):142–50.
5. Kalra Sameer Aggarwal Deepak Khandelwal S. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management.
6. Endokr YE, Derne ZMA. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019.
7. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. 2013;111–48.
8. Manuscript A. NIH Public Access. 2014;88(7):720–55.
9. Progress M, Holick MF. Vitamin D Deficiency. 2007;266–81.
10. Haddad JG. Vitamin D — Solar Rays, the Milky Way, or Both? N Engl J Med. 1992 Apr;326(18):1213–5.

11. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25- (OH) Vitamin D 3. 1999;96:507–15.
12. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem. 2003;88(2):296–307.
13. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. 1999;305–8.
14. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. Semin Dial. 2005;18(4):266–75.
15. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF 23 in phosphate and vitamin D metabolism. J Clin Invest. 2004;113(4):561–8.
16. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein / 25- (OH) D3 complex. 2006;510–5.
17. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. J Steroid Biochem. 2017;165:369–81.
18. DeLuca HF. Historical Overview of Vitamin D. Vitam D Fourth Ed. 2017;1:1–12.
19. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: An epigenetic perspective. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(6):567–79.
20. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, Yetley EA, Looker AC, Cao G, et al. Three-Phase Model Harmonizes Estimates of the Maximal Suppression of Parathyroid Hormone by 25-Hydroxyvitamin D in Persons 65 Years of Age and Older. J Nutr. 2010;140(3):595–9.
21. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Vol. 40, Endocrine Reviews. 2019. 1109–1151 p.

22. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BEC. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res.* 2008;23(11):1859–63.
23. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):41–6.
24. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):1283–304.
25. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–44.
26. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med.*
27. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662–87.
28. Hector F. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. 1995;92(June):6112–6.
29. Higgins MJ, Mackie SL, Thalayasingam N, Bingham SJ, Hamilton J, Kelly CA. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(6):863–7.
30. Holick MF. Vitamin D: Extraskelatal Health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(1):141–60
31. Zerwekh JE. The measurement of vitamin D: Analytical aspects. *Ann Clin Biochem.* 2004;41(4):272–81.
32. Enko D, Kriegshäuser G, Stolba R, Worf E, Halwachs-Baumann G. Method evaluation study of a new generation of vitamin D assays. *Biochem Medica.* 2015;25(2):203–12.

33. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: Still adding to the noise. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(4):550–60.
34. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel JM, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:117–21
35. Tai S, Bedner M, Phinney K. the Determination of 25-Hydroxyvitamin D3 and 25-Hydroxyvitamin D2 in Human Serum Using Isotope-Dilution Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem* 2010;82(5):1942–8.
36. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;303(18):1815–22.
37. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *Br Med J*. 2003;326(7387):469–72.
38. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151–4.
39. Consequences T. Recommendations abstracted from the american geriatrics society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):147–52.
40. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–8.
41. O'Shea L, Bindman AB. Personal health budgets for patients with complex needs. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1815–7.

42. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):685–90.
43. Maclaughlin J, Holick MF, Kasper K. Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3. *Nutr Clin Pract*. 1986;1(1):57–8.
44. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453(June):144–50.
45. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398–417.
46. Holick MF. Conferencia del Premio McCollum, 1994: Vitamina D: nuevos horizontes para el siglo XXI. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 1994;60(4):619–30
47. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*. 2002;112(8):659–62.
48. Klein GL, Chen TC, Holick MF, Langman CB, Price H, Celis MM, et al. Synthesis of vitamin D in skin after burns Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. 2004;363:291–2.
49. Kumar R. Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. *Ann Intern Med*. 1983;98(5):662–3.
50. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2130–5.
51. Lamberg-Allardt CJE, Outila TA, Kärkkäinen MUM, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: Could this be a concern in other parts of Europe *J Bone Miner Res*. 2001;16(11):2066–73.
52. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone*. 1999;24(3):249–55.

53. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(10):777–87.
54. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–3.
55. Peterson LA, Cheskin LJ, Furtado M, Papas K, Schweitzer MA, Magnuson TH, et al. Malnutrition in Bariatric Surgery Candidates: Multiple Micronutrient Deficiencies Prior to Surgery. *Obes Surg*. 2016;26(4):833–8.
56. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: Vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut*. 1986;27(9):1073–90.
57. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011;3(5):235–43.
58. Gois PHF, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: Recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1–16.
59. Wetmore JB, Santos PW, Mahnken JD, Krebill R, Menard R, Gutta H, et al. Elevated FGF23 levels are associated with impaired calcium-mediated suppression of PTH in ESRD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):57–64.
60. Nitta K, Nagano N, Tsuchiya K. Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease. *Nephron - Clin Pract*. 2014;128(1–2):1–10.
61. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(1):31–8.
62. N.d. V. No Title. *Am J Nephrol*. 1993;13: 360-36 (endocrinological consequences of the nephrotic syndrome).
63. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(6):1026–33.

64. Elder GJ, Mackun K. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and diabetes predict reduced BMD in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(11):1778–84.
65. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017;9(4):1–15.
66. Holick MF, Lim R, Dighe AS. Case 3-2009. *N Engl J Med* 2009 Jan 22;360(4):398–407.
67. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):305–13.
68. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1121–32.
69. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40–9.
70. Gunton JE, Girgis CM. Vitamin D and muscle. *Bone Reports* 2018;8 (December 2017):163–7.
71. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):321–31.
72. Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and bone health; Potential mechanisms. *Nutrients.* 2010;2(7):693–724.
73. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–81.
74. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Janet Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204–10.

75. Birkenmaier A. transparencia del subconsciente: escritura automática. *Rev Iberoam* 2008;74(224):685–701.
76. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353–73.
77. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, Cipriani C, Fossi C, Franceschelli F, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int*. 2017;28(11):3239–49.
78. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: A neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med*. 2000;108(4):296–300.
79. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3430–5.
80. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):371–5.
81. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2337–46.
82. Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, Armstrong BK. Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Photochem Photobiol*. 2013;89(1):208–14.
83. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):842–56.
84. Holick MF. Vitamin d is not as toxic as was once thought: A historical and an up-to-date perspective. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):561–4.

85. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszkiwicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity a clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(SEP):1–7.
86. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(5):531–6.
87. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev*. 2016;37(5):521–47.
88. Villaggio B, Soldano S, Cutolo M. and Inflammatory Cytokines in Human Macrophages. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:934–8.
89. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;102(1-5 SPEC. ISS.):156–62.
90. Vitamin D, Carcinogenesis C, Harris DM, Go VLW. *Nutrition , and Cancer*. 2004;3463–71.
91. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):91–100.
92. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(9):1688–95.
93. Haga HJ. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(7):591–3.
94. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc*. 2006;296(23):2832–8.
95. Lange NE, Litonjiua A, Hawrylowicz CM. Vitamin D, the immune system and asthma Nancy. *Expert Rev Clin Immunol*. 20AD;5(6):693–702.

96. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):757–67.
97. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci.* 2009;338(1):40–4.
98. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of Hypovitaminosis D in Cardiovascular Diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;102(11):1540
99. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10).
100. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Effect of Vitamin D on insulin resistance and nephropathy in type 2 diabetes. *J Res Med Sci.* 2014;19(6):581–2.
101. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C Levels With Vitamin D Status in U.S. Adults. *Diabetes Care* 2010;33(6):1236–8.
102. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008;25(3):320–5.
103. Re- P. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(January):S11–24.
104. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169–80.
105. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Al E. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors *Jama.* 2003;289(1):76–9.
106. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care.* 1989;12(7):464–74.

107. Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A Global Perspective of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29(9):638–50.
108. Care D, Suppl SS. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(January):S14–31.
109. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(4):222–32.
110. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of Long-term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2597–602.
111. Moran A, Zhang HJ, Olson LK, Harmon JS, Poitout V, Robertson RP. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest*. 1997;99(3):534–9.
112. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009;373(9682):2215–21.
113. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S. 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1599–603.
114. Huizinga T, Nigrovic P, Ruderman E, Schulze-Koops H. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis: Commentary. *Int J Adv Rheumatol*. 2011;9(4):143.
115. Luna B. Drug-Induced Hyperglycemia. 2013;286(16):1945–8.

116. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği İZLEM KILAVUZU-2019
117. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422–8.
118. Little RR, Roberts WL, Org WJ. A Review of Variant Hemoglobins Interfering with Hemoglobin A1c Measurement SYMPOSIUM 447 A Review of Variant Hemoglobins Interfering with Hemoglobin A1c Measurement Little. *J Diabetes Sci Technol J Diabetes Sci Technol J Diabetes Sci Technol* 2009;33(3):446–51.
119. DCCT. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at FIOCRUZ on January 7, 2015. N 1993;329(14):977–86.
120. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KMK, et al. A1C level and future risk of diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665–73.
121. Lund SS, Rossing P, Vaag AA. Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [1]. *N Engl J Med*. 2009;360(4):416–8.
122. Care D, Suppl SS. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S61–70.
123. Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–701.
124. Giorgino F, Home PD, Tuomilehto J. Glucose control and vascular outcomes in type 2 diabetes: Is the picture clear? *Diabetes Care*. 2016;39(August):S187–95.

125. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11).
126. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010;33(5):983–90.
127. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys*. 1985;49(6):1097–104.
128. Benvenga S, Hormone T, Gland T. *Thyroid Gland : Anatomy and Physiology- Thyroid Hormone Synthesis*.
129. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009;30(4):376–408.
130. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000;10(4):321–30.
131. Bianco AC, Kim BW. *Bianco*, 2006. 2006;116(10):2571–9.
132. Engler D, Burger AG. *Derivatives in Man*. 2015;5(2):151–84.
133. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev*. 1990;11(1):47–64.
134. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: Biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev*. 1990;11(2):354–85.
135. Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, Downs TR, Frohman LA. Differential effects of somatostatin (SRIH) and a SRIH analog, SMS 201-995, on the secretion of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(1):39–45.
136. Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, Hesch RD, Von Zur Muhlen A. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):145–50.

137. Schneider C, Feller M, Bauer DC, Collet TH, daCosta BR, Auer R, et al. Initial evaluation of thyroid dysfunction - Are simultaneous TSH and fT4 tests necessary 2018;13(4):1–12.
138. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5566–75.
139. Huber G. Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Thyrotropin, Thyroid Reserve, and Thyroid Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3221–6.
140. Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2247–55.
141. Garber JR, Cobin RH, Gharib H. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults 2012 Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists a. *Endocr Pract.* 2013;19(1):175.
142. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4575–82.
143. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526–34.
144. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Harry Hannon W, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–99.
145. Becker W, Schicha H. The thyroid. *Eur J Nucl Med.* 2002;29(SUPPL. 2):366–91.

146. Van Dijk MAJ, Reitsma JB, Fischer JC, Sanders GTB. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: A systematic review. *Clin Chem*. 2003;49(9):1437–44.
147. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(5):655–9.
148. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725–35.
149. Manfredi E, Van Zaane B, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Squizzato A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: A systematic review. *Haemophilia*. 2008;14(3):423–33.
150. Oulhote Y, Chevrier J, Bouchard MF. Exposure to polybrominated diphenyl ethers (pbdes) and hypothyroidism in canadian women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):590–8.
151. McHenry CR, Slusarczyk SJ, Cady B, Pasieka J. Hypothyroidism following hemi-thyroidectomy: Incidence, risk factors, and management. *Surgery*. 2000;128(6):994–8.
152. Rr DCA, Mcleod DT. Fine Adjustment of Thyroxine Replacement Dosage : Comparison of the Thyrotrophin. 1988;325–33.
153. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.
154. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: An analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med*. 1989;87(5):558–61.
155. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: A large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2715–26.

156. Carayon P, Sc D. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3–3.
157. Laurberg P, Vestergaard H, Nielsen S, Christensen SE, Seefeldt T, Helleberg K, et al. Sources of circulating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2149–56.
158. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):99–109.
159. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3464–70.
160. Iglesias P, Acosta M, Sánchez R, Fernández-Reyes MJ, Mon C, Díez JJ. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):66–72.
161. Wu J, Yue S, Geng J, Liu L, Teng W, Liu L, et al. Relationship between Diabetic Retinopathy and Subclinical Hypothyroidism: A meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:1–6.
162. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2013;2013(Article ID 390534):1–9.
163. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *J Diabetes Res*. 2013;2013.
164. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000;160(11):1573–5.
165. Tunceli K, Bradley CJ, Nerenz D, Williams LK, Pladevall M, Lafata JE. The impact of diabetes on employment and work productivity. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2662–7.

166. Stolar M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2010;123(3 SUPPL.):S3–11.
167. Thun MJ. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on March 29, 2011. For personal use only. No other uses without permission. *N Engl J Med* 1991;329(14):977–86.
168. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31(1):48–54.
169. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr.* 2013;16(7):1306–13.
170. Bayani MA, Ghadimi R, Akbari R, Saeedi F, Banasaz B. Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Casp J Intern Med.* 2014;5(1):40–2.
171. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: Results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of Prospective studies. *Diabetologia.* 2012;55(8):2173–82.
172. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097–110.
173. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2017;73:67–76.
174. Lee CJ, Iyer G, Liu Y, Kalyani RR, Bamba N, Ligon CB, et al. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J Diabetes Complications.* 2017;31(7):1115–26.

175. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K, Giugliano D. Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2015;38:1420-1426. *Diabetes Care*. 2015;38(10):e168.
176. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr*. 2009;48(6):349–54.
177. Soric MM, Renner ET, Smith SR. Effect of daily vitamin D supplementation on HbA1c in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A pilot study. *J Diabetes*. 2012;4(1):104–5.
178. Breslavsky A, Frand J, Matas Z, Boaz M, Barnea Z, Shargorodsky M. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr* 2013;32(6):970–5.
179. Sabherwal S, Bravis V, Devendra D. Effect of oral vitamin D and calcium replacement on glycaemic control in South Asian patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64(8):1084–9.
180. Jali M V., Kambar S, Jali SM, Pawar N, Nalawade P. Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2017;11(2016):S105–8.
181. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. Bernal J, editor. *J Thyroid Res*. 2011;2011:439463.
182. Ogbonna SU, Ezeani IU, Okafor CI, Chinenye S. Association between glycemic status and thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12:1113–22.
183. Bilic-Komarica E, Beciragic A, Junuzovic D. Effects of treatment with L-thyroxin on glucose regulation in patients with subclinical hypothyroidism. *Med Arh*. 2012;66(6):364–8.