



T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Aydın

**PEDİATRİK DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
AKCİĞER FONKSİYONLARI İLE D VİTAMİNİ SEVİYELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Meltem Kıvılcım

Bu çalışma Türk Pediatri Kurumu tarafından desteklenmiştir.

İSTANBUL – 2012

*Tüm dünyadaki çocuk ve gençlerin sağlığının düzeltilmesi için
karşılıksız çalışan çocuk hekimlerine
ithaf ediyorum.*

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini cömertçe benimle paylaşan, insani değerlere verdiği önem ve bilimin gerektirdiği disiplinler yaklaşımı ile bana örnek olan, değerli Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Salim Çalışkan'a,

Özellikle eğitim dönemimin ilk yıllarında kendileri ile çalışma fırsatı bulup dağarcığımın gelişmesinde katkılarını yadsıyamayacağım eski Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Haluk Çokuğraş'a,

Her zaman yakın ilgisini gördüğüm ve bilimsel düşünce tarzını örnek aldığım, sıkıntılarında ise hep yapıcı ve içten desteklerini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Özgür Kasapçopur'a,

İhtisas eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında fikirlerini ve yardımlarını esirgemeyen, bu çalışmanın kendi bölümleri ile ilgili kısmının ise koordineli bir şekilde yürütülmesinde çok büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Nejla Akçakaya ve Sayın Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu'na,

Eğitimime her anlamda büyük katkıları bulunan ve meslek hayatım boyunca kendime örnek aldığım başta değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Aydın olmak üzere bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime büyük katkı sağlayan değerli öğretim üyelerine,

Bu çalışma konusunu tez olarak seçme fikrimde bana destek veren ve solunum fonksiyon testi uygulaması ve hasta seçimimde bana yardımcı olan Uzm. Dr. Ertuğrul Kıyıkım ve Uzm. Dr. Esra Özek'e

Bu çalışmanın kendi bölümlerinde yürütülmesine onay vererek tezime katkı sağlayan Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sema Umut'a

Çalışmaya katılanlara solunum fonksiyon testi uygulamasında emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen; sağlık çalışanları Melihat Uygun, Burcu Gündoğan, Ayla Dere, Gülizar Demirli ve Nurgül Yüce'ye,

Çalışmaktan onur duyduğum tüm hekim, hemşire ve personel arkadaşlarıma
Sevgisi ve desteğiyle daima benimle olan sevgili eşim Dr. Hakan Kıvılcım’a,
Ve varlığıyla bana huzur veren minik “bade”mime,
Tesekkürlerimi bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Meltem Kıvılcım

İstanbul - 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
GRAFİK LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D VİTAMİNİ.....	3
2.1.1. D VİTAMİNİ SENTEZ VE METABOLİZMASI	3
2.1.1.1. Biyoaktivasyon:	4
2.1.1.2. D vitamini Fizyolojisi	6
2.1.1.3. D vitamini Absorpsiyon:	6
2.1.1.4. Dağılım:	6
2.1.1.5. Eliminasyon:	6
2.1.1.6. D vitamini reseptörleri:	7
2.1.1.7. Fizyolojik ve farmakolojik özellikleri:.....	7
2.1.1.8. D Vitamini Fonksiyonları:	8
2.1.1.8.1. Kalsiyum metabolizması:	8
2.1.1.8.2. Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları:	8
2.1.2. D VİTAMİNİNİN DİĞER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ	9
2.1.2.1. Otoimmün Hastalıklar	9
2.1.2.1.1. Diyabet:	10
2.1.2.1.2. Hashimoto tiroiditi:	10
2.1.2.1.3. Multiple Skleroz:	10
2.1.2.2. Kanser:	10
2.1.2.3. Kalp hastalıkları:	10
2.1.2.4. Kronik böbrek hastalığı:	11
2.1.2.5. Transplantasyon:	11
2.1.2.6. Beyin gelişimi:	11
2.1.2.7. Psoriasis:	11
2.1.3. D VİTAMİNİ AKCİĞERİ NASIL ETKİLER ?	12
2.1.3.1. Antimikrobik peptitler:	12
2.1.3.2. Vitamin D Bağlayan Protein (Gc-globulin):	13
2.1.3.3. Metalloproteinaz-2 Doku İnhibitör Geni (TIMP-2):	13
2.1.4. D VİTAMİNİNİN SOLUNUM HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ	13
2.1.4.1. Kistik fibroz	14
2.1.4.2. Astım	14
2.1.4.3. Solunum yolu Enfeksiyonları	14

2.1.4.4. Grip	15
2.1.4.5. Tüberküloz:	15
2.1.5. ÜLKEMİZDE D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ İLE İLGİLİ DURUM.....	18
2.1.5.1. D vitamini Eksikliği İçin Diğer Riskli Gruplar:.....	18
2.1.5.2. Güneşlenme:.....	19
2.1.5.3. Ülkemizde D vitamini ile ilgili Sorunlar:	20
2.1.5.4. Ülkemizde D vitamini Yetersizliği ile ilgili Risk Faktörleri :	21
2.1.5.5. D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmek İstenmesindeki Amaçlar:	21
2.1.5.6. Hedefler:.....	22
2.1.5.7. D vitamini desteğinin uygulanması.....	22
2.1.5.8. D Vitamininden Zengin Beslenme.....	22
2.1.6. ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ KULLANIMI	24
2.1.6.1. Normal kan D vitamini düzeyleri ne kadar olmalıdır?.....	24
2.1.6.2. Günlük Fizyolojik D vitamini Miktarı:	26
2.2. DİABETES MELLİTUS	27
2.2.1. Tanım.....	27
2.2.2. Tarihçe	27
2.2.3. Epidemiyoloji	28
2.2.4. Sınıflandırma	29
2.2.4.1. Tip 1 Diyabet.....	31
2.2.4.2. Tip 2 Diyabet.....	31
2.2.4.3. Gestasyonel Diyabet.....	32
2.2.4.4. MODY:	32
2.2.5. Patogenez.....	33
2.2.6. Teşhis.....	34
2.2.7. HbA _{1c} (Glikozillenmiş Hemoglobin)	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. Gereç	36
3.2. Yöntem.....	36
3.2.1. Çalışma grubu:.....	37
3.2.2. Kontrol grubu:	37
3.2.3. Anket uygulaması:	37
3.2.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi:	38
3.2.4.1. Antropometrik Ölçümler:.....	38
3.2.4.2. 25 hidroksi vitamin D:	40
3.2.4.3. Solunum Fonksiyon Testi:	41
3.2.5. Destek:	44
3.2.6. Etik Kurul Onayı:	44
3.2.7. İstatistiksel değerlendirme:.....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Çalışma grubunun özellikleri:.....	46
4.2. Kontrol grubunun özellikleri:	49
4.3. Çalışma ve kontrol grubunun VKİ dağılımları karşılaştırması:	50
4.4. Çalışma ve kontrol grubu solunum fonksiyon testleri karşılaştırması:	51
4.5. D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların özelliklerinin karşılaştırılması:.....	52
4.6. D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların SFT bileşenleri karşılaştırması:	53

4.7. D vitamini yeterli ve yetersiz olan grupların HbA1c değerlerinin karşılaştırılması:.....	54
5. TARTIŞMA.....	57
5.1. Diabetes mellitus ve D vitamini arasındaki ilişki:	58
5.2. Diabetes mellitus ve akciğer arasındaki ilişki:	61
5.3. D vitamini ve akciğer arasındaki ilişki:.....	65
6. ÖZET	69
7. SUMMARY	71
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:.....	73
9. KAYNAKLAR	77

KISALTMALAR

7-DHC	: 7-dehidrokolesterol
25-OHD	: 25 hidroksi D vitamini
1,25-OH₂D	: 1,25 dihidroksi D vitamini
25-OHD₂	: 25 hidroksi D2 vitamini (ergokalsiferol)
25-OHD₃	: 25 hidroksi D3 vitamini (kolekalsiferol)
DBP	: D vitamini Bağlayıcı Protein
PTH	: Parathormon
VDR	: D vitamini reseptörü
PPARγ	: Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor Gamma
MS	: Multiple Skleroz
FDA	: Food Drug Administration
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IP SAD	: International for Pediatric and Adolescent Diabetes
NHANES-III	: National Health and Nutrition Examination Survey III
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
BÇ	: Bel Çevresi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
GFR	: Glomeruler Filtration Rate
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
χ^2	: Ki kare
x	: Ortalama
SS	: Standart sapma

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Sitoplazma veya çekirdeklerinde D vitamini reseptörü olan doku ve hücreler .	7
Tablo 2: D vitamini seviyesine göre yetersizlik derecesi sınıflandırması.....	25
Tablo 3: D vitamini yetersizliğinin dereceleri ile PTH arasındaki ilişki	25
Tablo 4: Çocuklar için önerilen günlük D vitamini dozu	26
Tablo 5: Diabetes Mellitus'un güncel sınıflaması	30
Tablo 6: Oral glukoz tolerans testi ve açlık kan şekeri ölçümlerinin özeti	34
Tablo 7: DM tanısında ADA kriterleri*	34
Tablo 8: Açlık plazma glukozuna göre sınıflandırma.....	34
Tablo 9: OGTT'de 2. saat plazma glukozuna göre sınıflandırma.....	35
Tablo 10: Erişkinde VKİ'ne göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez sınıflaması	38
Tablo 11: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyet karşılaştırması....	46
Tablo 12: Çalışma grubunun genel özellikleri - 1	47
Tablo 13: Çalışma grubunun genel özellikleri - 2.....	48
Tablo 14: Çalışma grubunun solunum fonksiyon testi parametreleri	49
Tablo 15: Kontrol grubunun genel özellikleri.....	49
Tablo 16: DM ve kontrol grubunun VKİ dağılımları karşılaştırması	50
Tablo 17: Çalışma ve kontrol gruplarının SFT parametreleri karşılaştırması.....	51
Tablo 18: D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırması	52
Tablo 19: D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması	53
Tablo 20: D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların SFT bileşenlerinin karşılaştırması	54

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol	3
Şekil 2: Ciltte D Vitamini Sentezi	4
Şekil 3: D vitamininin sentezlenme ve metabolizması ile Ca, P ve kemik üzerine etkileri	5
Şekil 4: D vitamini kaynakları ve D vitamininin vücuttaki temel işlevleri.	9
Şekil 5: D vitamininin diğer hastalıklarla ilişkisi	12
Şekil 6: Thomas Mann'ın "Sihirli Dağ (Der Zauberberg)" adlı romanı.....	16
Şekil 7: Sanatoryumda güneşlenen tüberkülozlu çocuklar.....	16
Şekil 8: D vitamininin Tbc basilinin öldürülmesine olan etkisi	18
Şekil 9: Evrensel diyabet simgesi olan mavi halka.	27
Şekil 10: Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması.....	33
Şekil 11: Kayseride yapılan çalışmada 7-17 yaş arasında Türk çocuklarının (a. erkek b. kız) bel çevresi persentil eğrileri.....	40
Şekil 12: Akciğer hacimlerinin grafikte gösterilmesi.....	42
Şekil 13: Akciğer kapasitelerinin grafikte gösterilmesi	44

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1: DM ve kontrol grubunun VKİ dağılımları karşılaştırması.....	50
Grafik 2: Çalışma ve kontrol gruplarının SFT parametreleri karşılaştırması	52
Grafik 3: D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların SFT bileşenlerinin karşılaştırması	54
Grafik 4: D vitamini yeterli ve yetersiz olan grupların ortalama HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.....	55
Grafik 5: D vitamini yeterli ve yetersiz olan grupların HbA1c dağılımlarının karşılaştırılması.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, ciddi morbidite, artmış mortalite oranı ve toplumda yaygın olması nedeniyle de yüksek sağlık harcamalarıyla karakterize önemli bir global epidemidir. Hastalığın yıllık maliyetinin 132 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2000 yılında tüm dünyada en az 171 milyon diyabet hastası (dünya nüfusunun % 2,8'i) vardır ve sayının 2030 yılında yaklaşık 330 milyonu bulacağı öngörülmektedir (1). Bu nedenlerle giderek artış gösteren insidans ve prevelansı olan bu hastalığın korunma ve yönetiminde acil ve aydınlatıcı yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde diyabet görülme sıklığının artması ile kentleşme eğilimi ve hayat tarzı değişiklikleri arasında bir paralellik vardır. Belki de en önemli etken “batılı tarz” beslenme alışkanlığı ve obezitedir. Epidemiyolojik veriler tip 2 diyabet hastalığının her 10 vakadan 9’unda yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme ile önlenebileceğini göstermektedir fakat bu değişimin sağlanması insanlara daha zor gelmekte ve fazla zaman almaktadır. Diabetes mellitus’un değiştirilebilir risk faktörlerinin araştırılması ve tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Diabetes mellitus birçok organ ve sistemi etkileyen bir sendromdur. Fakat diyabetin göz, böbrek, sinir sistemi ve kardiovasküler sistem üzerine etkileri oldukça iyi aydınlatılmasına rağmen solunum sistemine olan etkileri hakkında bilinenler fazla değildir (2-6).

Dünya’da son yıllarda, D vitamini ile ilişkili devrim niteliğinde birçok önemli araştırma mevcuttur. D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu, birçok hastalığın gelişmesini engellediği veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Raşitizm, D vitamini yetersizliğinin sadece görünen kısmıdır. İşte son yıllarda bu verilerden yola çıkarak D vitamininin diyabette etkinliğini gösteren pek çok hayvan ve insan çalışmaları yapılmaktadır (7-12).

D vitamininin akciğerde de önemli fonksiyonları vardır. Patogeneizde ise değişik sitokinler, hücresel elemanlar, oksidatif stres, proteaz / antiproteaz seviyeleri ile ilişkisi

açıklanmaktadır (13-17). D vitamininin solunum fonksiyon parametreleri üzerine olumlu etkisi bulunduğu öne süren pek çok çalışma bulunmaktadır (13-18).

Literatürde erişkinlerde D vitamini ve diyabetin ayrı ayrı akciğer fonksiyonlarını etkilediğine dair pek çok çalışma yer alırken, diyabetli çocuklarda solunum fonksiyonlarının D vitamini seviyesi ile ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

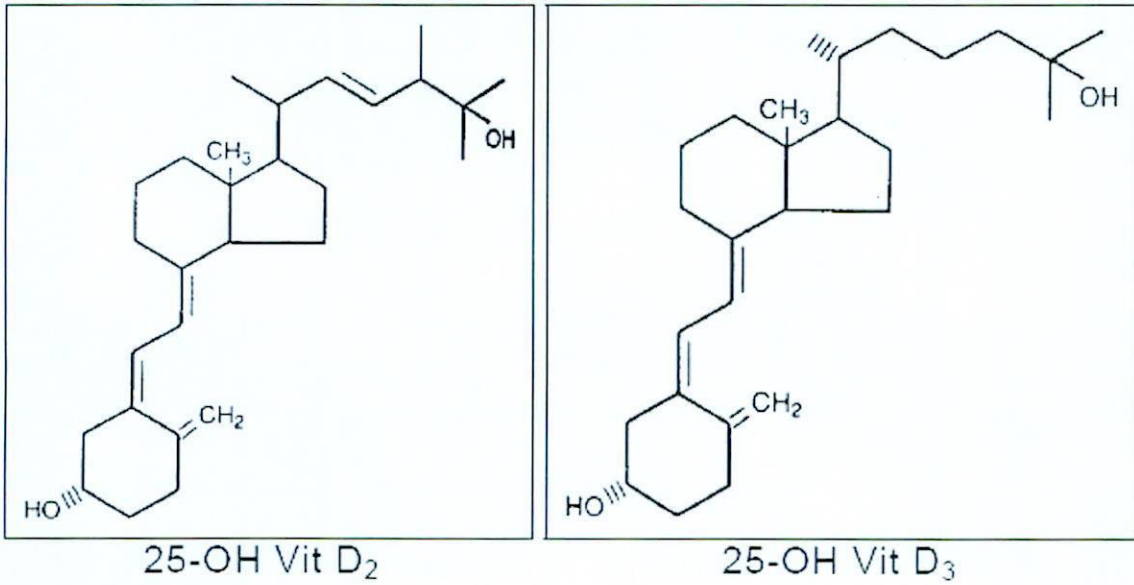
Bu nedenle mevcut araştırmada diabetes mellitus tanılı çocuklarda solunum fonksiyonlarının belirlenmesi ve test bileşenlerinin D vitamini seviyesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ

2.1.1. D VİTAMİNİ SENTEZ VE METABOLİZMASI

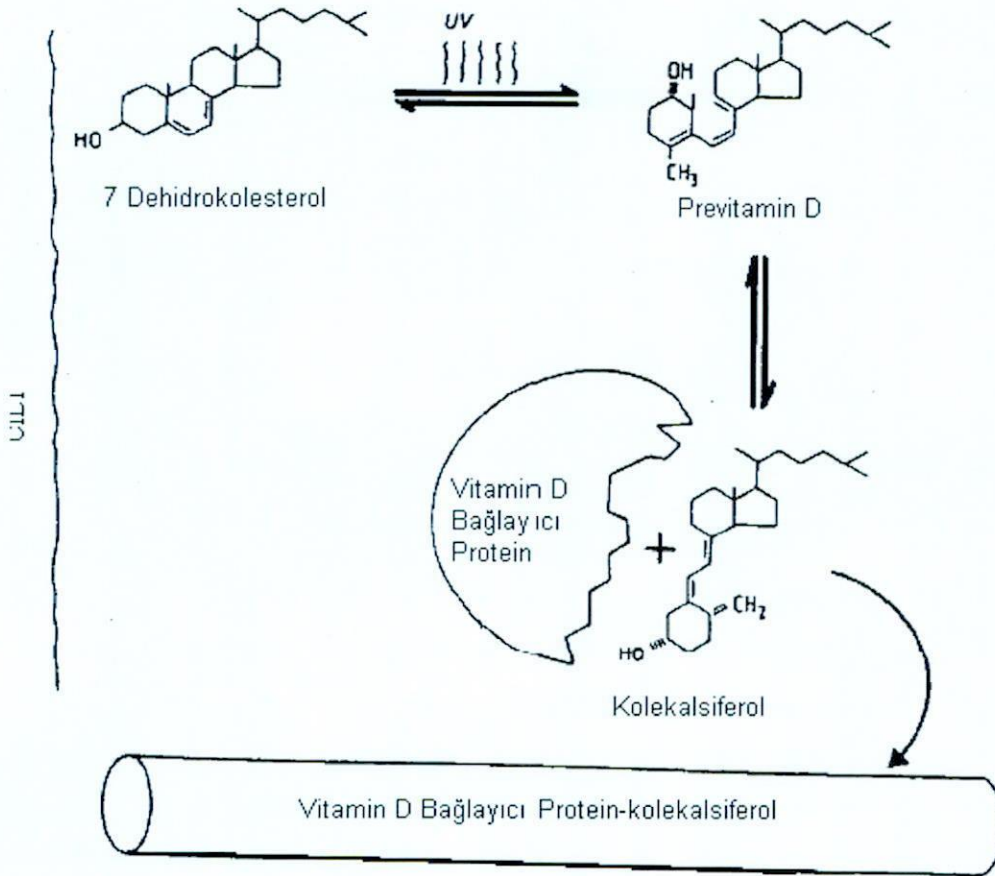
D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir. İki önemli formda bulunur. Diyet ile alınan bitkisel kökenli ergokalsiferol [25(OH)D₂] ve hayvansal kökenli olup deride 7-dehidrokolesterolden türeyen kolekalsiferol [25(OH)D₃]'dur. İnsan vücudunda sadece D₃ vitamini sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir (19). D₃, D₂'den 5-10 kat daha etkilidir (20, 21) ve 2-3 kat daha fazla depolanır. Bunun muhtemel nedeni D₂'nin D vitamini bağlayıcı proteine affinitesinin düşük olmasıdır. Ayrıca D₃ vitamini, D₂ vitaminine göre aktif formuna 5 kat daha fazla dönüşür (22). D₃ vitamininin, D₂ vitaminine göre raf ömrü de daha uzundur.



Şekil 1: Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol (23).

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneşteki mor otesi ışınlarının (UVB) etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir. Yapılan çalışmalarda güneş koruyucu kullanımının D vitamini sentezini; sekiz faktörlü olanın % 95, onbeş faktörlü olanın ise % 99'e varan oranlarda azalttığı tespit edilmiştir (25, 26).

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globulin olan DBP'ye (D vitamini Bağlayıcı Protein) bağlanarak karaciğere taşınır.



Şekil 2: Ciltte D Vitamini Sentezi (24)

2.1.1.1. Biyoaktivasyon:

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyoaktivasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-(OH)₂D₃'e (kalsitriol'a) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Karaciğer

2.1.1.2. D vitamini Fizyolojisi

25(OH)D yalnız % 1'inin dolaşımda serbest bulunması, D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır. Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7-DHC miktarını etkileyen faktörler ise enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati, atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoler ve albedo (yüzeyden ışınların yansımaları), cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı gibi çok çeşitlidir.

2.1.1.3. D vitamini Absorpsiyon:

D2 ve D3 vitaminleri ince barsaktan absorbe edilirler. Bu olay besinsel lipidlerin absorpsiyonu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte morotesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'den sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde D vitamin üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır.

2.1.1.4. Dağılım:

D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir α -globülin olan D vitamini bağlayan protein (DBP) tarafından taşınırlar (28). Yarılanma ömürleri 3-4 hafta kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir. Karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler. Buradaki vitamin stoku rezervuar görevi yapar.

2.1.1.5. Eliminasyon:

D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde hidroksillenmek ve konjugasyon suretiyle inaktive edilirler. Bu olayda karaciğerin mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazları (sitokrom P450 enzim türleri) kısmen rol oynarlar. Fenitoin ve fenobarbital gibi epilepsili hastalarda uzun süre kullanılan ilaçlar, bu enzimleri indükleyip, etkin metabolitlerin inaktivasyonunu hızlandırdıkları için nisbi D vitamini yetersizliği oluşturabilirler.

2.1.1.6. D vitamini reseptörleri:

D vitamininin reseptörleri; böbrek, bağırsak, osteoblastlar, paratiroid, pankreas adacık hücreleri, beyin hücreleri, meme epiteli gibi hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunmuştur (29, 30). Bunlar steroid ve tiroid hormon reseptörlerine özellikleri bakımından benzer. D vitamini reseptörüne en yüksek afinitesi olan madde 1,25-dihidroksikolekalsiferol'dur.

Tablo 1: Sitoplazma veya çekirdeklerinde D vitamini reseptörü olan doku ve hücreler

• İnce bağırsak • Kalın bağırsak • Kas • Osteoblast • Distal renal tubulus • Paratiroid • Adacık, pankreas • Epiderm • Monosit (dolaşan) • B hücresi (transforme) • T hücresi (aktive)	• Hipofiz • Nöron • Plasenta • Deri fibroblastları • Kıkırdak • Karaciğer • Prostat • Yumurtalık • Keratonosit • Endotel (aort) • Mide (endokrin hücreler)
--	--

2.1.1.7. Fizyolojik ve farmakolojik özellikleri:

a. *Barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu:* D vitamini ve onun aktif metabolitleri ince barsak epiteli tarafından en fazla kalsiyum daha ufak ölçüde ise fosfat ve magnezyum absorpsiyonunu arttırırlar.

b. *Kemikler:* D vitamininin antirakitik ve anabolik etkisi vardır. Böylece kemik protein matriksinin yapımından sorumlu olan osteoblastları aktive eder (31).

c. *Böbrekler:* 1,25-(OH)₂D₃, ultrafiltrattaki kalsiyum ve fosfatın tubulus hücreleri tarafından geri emilimini direkt etkisiyle arttırır. Böylece, kalsiyum ve fosfat atılımını azaltır.

2.1.1.8. D Vitamini Fonksiyonları:

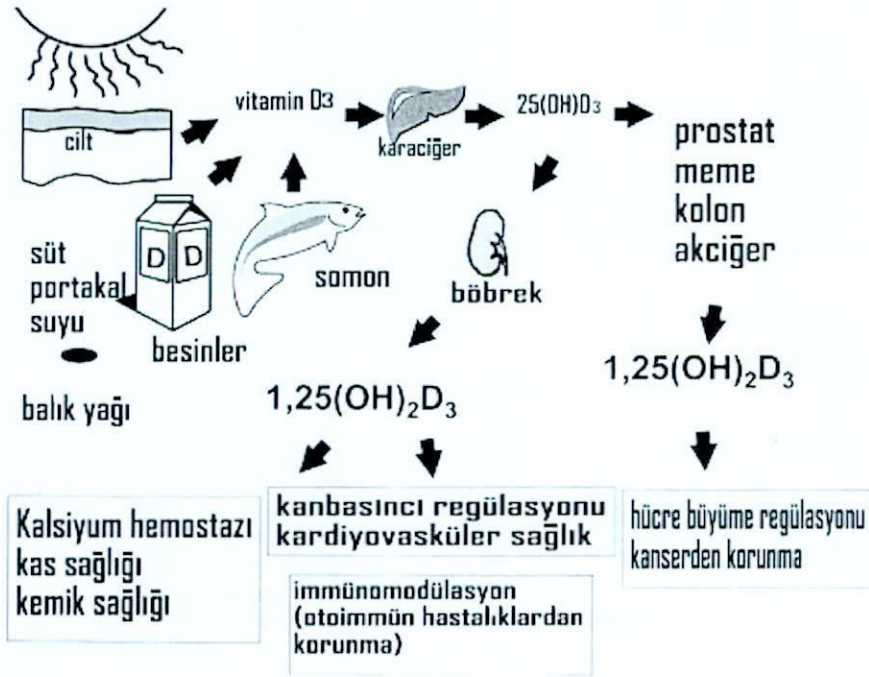
2.1.1.8.1. Kalsiyum metabolizması:

D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder. Barsaklarda 1,25(OH)₂ D vitamininin net etkisi ince barsak lümeninden dolaşıma Ca ve P transportunu uyarmaktır. 1,25(OH)₂ D vitamininin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Ayrıca 1,25(OH)₂ D vitamini renal Ca ve P tutulumunu artırır (32).

2.1.1.8.2. Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları:

(Kemik dışı organlar-D vitamini)

Dünya’da son yıllarda D vitamini ile ilişkili devrim niteliğinde birçok önemli araştırma yapılmıştır. D vitamini en az 1000 genin düzgün çalışmasını sağlamaktadır. İmmünomodülasyon (otoimmün hastalıkların önlenmesi) ve hücre çoğalmasının düzenlenmesinde (malignansilerin önlenmesi) etkilidir. D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu, birçok hastalığın gelişmesini engellediği veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Raşitizm, D vitamini yetersizliğinin sadece görünen kısmıdır. Bunun dışında; romatoid artrit, osteopeni/osteoporoz, multiple skleroz, depresyon, kanser, tip 1 diyabet, obezite, hipertansiyon, psöriazis gibi hastalıkların da D vitamini yetersizliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Daha hafif D vitamini yetersizliklerinin akut ya da kronik çok sayıda hastalık ve çeşitli kanserlerin (yirmiye yakın) hastalığın oluşumunda önemli bir rol sahibi olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle dünyanın en önemli D vitamini uzmanlarına göre sağlıklı bir yaşam sürmek için sadece raşitizm ya da osteomalasiden korunacak kadar D vitamini almak yeterli değildir (33-35).



Şekil 4: D vitamini kaynakları ve D vitaminin vücuttaki temel işlevleri.

2.1.2. D VİTAMİNİNİN DİĞER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

2.1.2.1. Otoimmün Hastalıklar

Lenfositlerin önemli miktarda D vitamini reseptörü (VDR) içerdiği gösterilmiştir. T helper hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir. Otoimmün hastalıklarda Th hücreleri vücudun kendi proteinlerine saldırırlar. Multipl skleroz, tip 1 DM ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. 1,25(OH)2D vitamini Th hücrelerinin proliferasyonunu, INF- γ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltırken, IL-4 üretimini artırır. In vivo ortamda D vitamininin otoimmün hastalıkları baskılamadaki rolünün IL-2 ve IL-4 aracılığıyla olduğu gösterilmiştir. D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, bu hücrelerde immünglobulin salgılanmasını baskılamak şeklindedir.

D vitamini ayrıca lökositlerden salgılanan enflamatuvar maddeleri de (sitokinler = IL1, IL2, IL 12, IL 17, gamma-interferon) azaltmaktadır. Böylece bağışıklık sistemimiz enfeksiyonla mücadele ederken, sitokinlerin vücudumuza zarar vermesini de büyük ölçüde engellemektedir. D vitamini otoimmünitenin gelişimini azaltmakta ve tip 1 diyabet, MS, hashimoto tiroiditi, crohn hastalığı, ülseratif kolit vb. gibi otoimmün hastalıklardan korunmaya yardım etmektedir (36).

2.1.2.1.1. Diyabet:

D vitamini reseptörleri (VDR), bütün immün sistem hücrelerinin yanı sıra pankreas beta hücrelerinde tanımlanmıştır. Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)₂D vitamini desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği saptanmıştır. Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği de öne sürülmektedir.

2.1.2.1.2. Haşimoto tiroiditi:

1,25(OH)₂D vitamininin hayvan modellerinde otoimmün tiroidit gelişmesini etkili bir şekilde önlediği gösterilmiştir. Nitekim yapılan çalışmalarda VDR polimorfizminin Haşimoto tiroiditi sıklığını arttırdığı bulunmuştur. Yapılan çoğu çalışmada ayrıca bu olgularda D vitamini düzeyi düşük olarak saptanmıştır.

2.1.2.1.3. Multiple Skleroz:

Düşük D vitamini seviyeleri ile MS arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Enlem derecesi büyük (az güneş ışığı) olan bölgelerde hastalığın prevalansında artış olması hatta yüksek enlemlerde olmasına rağmen D vitamininden zengin balık tüketiminin fazla olduğu yerlerde bu prevalansın azalma gösteriyor olması aradaki ilişkiyi gösteren en güçlü delildir (7-9).

2.1.2.2. Kanser:

Deneyisel ve epidemiyolojik çalışmalar D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (10, 11).

2.1.2.3. Kalp hastalıkları:

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerinden vasküler musküler kontraksiyon fonksiyonlarını ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı görülmüştür. D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey

lkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında % 53 oranında daha fazla geliştiği rapor edilmektedir (37, 38).

2.1.2.4. Kronik böbrek hastalığı:

1,25(OH)₂D vitamini PTH zerine inhibitör etki gösterir. Kronik böbrek yetersizliğinde D vitamini yapımı yetersiz olduğundan hiperparatiroidi gelişmektedir. Diyaliz hastalarında gelişen renal osteodistrofi D vitamini ve analogları ile tedavi edilebilmektedir.

2.1.2.5. Transplantasyon:

Transplantasyon sonrası doku kabulünde D vitamininin önemli yeri olduğu bildirilmektedir. Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer ve barsak naklinle önemli yeri olduğu ve deney farelerinde yeni dokunun yaşamasını % 10-30 oranında arttırdığı bildirilmektedir.

2.1.2.6. Beyin gelişimi:

D vitamini eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir (12). Yetersiz D vitamini desteği gören erkek çocuklarda ileri yaşlarda şizofreni görülme riskinin arttığı da bildirilmektedir.

2.1.2.7. Psoriasis:

1,25(OH)₂D vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsuz çoğalması ile karakterize olan psoriasisde kullanım alanını doğurmuştur. Kalsitriol analogu olan "calsipotriol" psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (39).

Raşitizm ya da osteomalasi
Buz dağınının (D vitamini eksikliğinin)
görünen küçük parçasıdır.



Şekil 5: D vitamininin diğer hastalıklarla ilişkisi

2.1.3. D VİTAMİNİ AKCİĞERİ NASIL ETKİLER ?

1,25(OH)₂D'nin akciğerde önemli fonksiyonları vardır (40,41):

1. Matriks metalloproteinazlarını inhibe eder.
2. Fibroblast üretimini inhibe eder.
3. Kollajen sentezini etkileyerek akciğer dokusunun yapılanmasına katkıda bulunur.
4. D vitamini önemli bir antienflamatuvarıdır.
5. D vitamini epitel hücrelerinde antimikrobiyal katelidini artırır.

2.1.3.1. Antimikrobik peptitler:

Vücut boşluklarını döşeyen epitel hücreleri ve fagositler, bir enfeksiyona maruz kaldığında D vitamini reseptörlerini uyararak antimikrobik peptitler üretirler. Bu peptitlerden en önemlileri ise defensin ve katelisin'dir. Bu antimikrobik peptitler virüs,

mantar, tüberküloz basili ve diğer bakterilerin hücre duvarlarını tahrip ederek doğal birer antibiyotik olarak etki göstermektedir (42-44).

2.1.3.2. Vitamin D Bağlayan Protein (Gc-globulin):

Gc-globulin vitamin D ile bağlanarak bu vitaminin transportunu sağlar. Aynı zamanda bu enzim C5a'nın nötrofil kemotaktik aktivitesini artırır (45). Bu serum proteininin üç majör polimorfik alleli vardır (GC*1S, GC*1F, GC*2). Japonya'da yapılan bir çalışmada, GC*1f alleli ile KOAH arasında pozitif bir ilişki bulundu (46). Buna karşılık bu genotipin KOAH riskini artırmadığı belirlendi (47). Schellenberg ve arkadaşları (48), GC*2 allelinin KOAH'a karşı önleyici etkisi olduğunu gösterdiler. Yine bu çalışmada, genotipler arasında C5a'ya karşı nötrofil kemotaksisi açısından etkinlik farkı bulunamadı. O halde, GC2 allelinin farklı bir mekanizmayla koruyucu etki gösterdiği söylenebilir.

2.1.3.3. Metalloproteinaz-2 Doku İnhibitör Geni (TIMP-2):

TIMP-2 mutasyonu sonucunda bu genin aktivasyonu azalır ve böylece akciğer matriks degradasyonuna neden olan matriks metalloproteinaz enzim aktivitesi artar. Seksen sekiz KOAH hastasında TIMP-2 gen polimorfizmi çalışıldı ve kontrole kıyasla önemli oranda polimorfizm belirlendi (49). Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda KOAH hastalarında matriks metalloproteinazların ekspresyonu ve aktivasyonunun arttığı gösterildi (50,51). Bu bulgular matriks metalloproteinazlarda aktivasyon artışının KOAH patogenezinde bir rol oynayabileceğini desteklemektedir.

2.1.4. D VİTAMİNİNİN SOLUNUM HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ

Astım, kistik fibroz, kronik obstruktif akciğer hastalığı, interstisyel pnömoni gibi kronik akciğer hastalıkları olan hastalarda nedenleri tam olarak açıklanamayan bir şekilde D vitamini eksikliği riskinin fazla olduğu görülmektedir. Difüz parankimal akciğer hastalığı olup, akciğer nakli hazırlığı yapılanların % 59'unda D vitamini seviyeleri düşük bulunmuştur (52).

D vitamini seviyeleri; değişik sitokinler, hücresel elemanlar, oksidatif stres ve proteaz/antiproteaz seviyeleri ile ilişkili, akciğer fibroproliferasyonu, yeniden yapılandırılma ve akciğer fonksiyonları üzerinde etkilidir. D vitamininin bu immün ve genetik bağlantısı kronik akciğer hastalıklarının patogenezinin açıklanmasında etkin ve önemlidir.

2.1.4.1. Kistik fibroz

D vitamininin kistik fibrozlu hastaların bronş epitel hücrelerinde katelisinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Yani D vitamini kistik fibroz epitelinde antibakteriyel aktiviteyi artırabilir. Enfeksiyonların çok güç tedavi edilebildiği bir hastalık için bu önemli bir konudur. Bu nedenle kistik fibrozlulara sadece raşitizmden koruyacak kadar değil ($> 15\text{ng/mL}$), optimal kan düzeyi sağlayacak kadar ($40\text{-}120\text{ ng/mL}$) D vitamini verilmelidir (53).

2.1.4.2. Astım

Gerek hayvan gerek insanlar üzerinde D vitamini ile astım arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (54).

Reaktif hava yolu tanılı çocuklarda benzer yaştaki kontrol grubuna göre 2,5 kattan daha fazla rikets görüldüğü bildirilmiştir. Ağır rikets olan hastalarda ise reaktif hava yolu hastalığı ortaya çıkma riski 10 kat daha fazla bulunmuştur (55).

Gebelikte maternal D vitamini alımı çocukluk çağındaki hışıltının insidansı ile bağlantılıdır. Prenatal dönemde D vitamini kullanımının daha fazla olduğu annelerin çocuklarında 3 yaşına kadar doktor tanılı astım hastalığının ve tekrarlayan hışıltı atakları riskinin daha az olduğu bulunmuştur. Scotland'daki benzer başka bir çalışmada ise hamilelik döneminde maternal D vitamini alımının 5 yaşa kadar hışıltı ataklarını azalttığı gösterilmiştir.

Bütün bunlara karşıt çalışmalar da bulunmaktadır. Gebelikte annenin D vitamini seviyesinin 75 nmol/L nin üzerinde olmasının 9 aylığa kadar egzema riskini, 9 yaşına kadar astım riskini artırdığı da bildirilmiştir (56).

2.1.4.3. Solunum yolu Enfeksiyonları

Son yıllarda D vitamininin ya da onun sentezini sağlayan güneş ışığının enfeksiyon hastalıklarından koruduğu, hatta tedavi ettiğine dair yayınlar artmıştır. En az 5 çalışmada, D vitamini düşüklüğü olanların çok daha fazla solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri gösterilmiştir (57-61).

Birçok uzmana göre solunum yolu enfeksiyonlarının kışın daha fazla görünmesi, bu mevsimde D vitamini düzeylerinin en düşük düzeyde olmasıdır. Kapalı yerlerde çalışan

insanlarda ise mevsimsel fark olmaksızın D vitamini düzeyleri düşük olduğundan, bu kişiler hem yazın hem de kışın enfeksiyon geçirmektedirler (33, 62).

Dr. Rehman 1994'te yaşları 3 - 12 arasında değişen ve sık enfeksiyon geçiren 27 çocuğa 6 hafta süre ile haftada bir 60.000 ünite D vitamini vermiştir. Birkaç hafta sonra kontrol grubunda enfeksiyonlar tekrarlarlarken çalışma grubunda 6 ay boyunca hiç enfeksiyon olmadığı görülmüştür (63).

2.1.4.4. Grip

2008 Aralık - 2009 Mart ayları arasında yaşları 8 ile 15 yaş arasında değişen 167 çocuğa 1200 İÜ/gün D vitamini, 167 çocuğa ise 3 ay boyunca plasebo verilmiş. D vitamini almayan grupta Influenza A % 18,6 iken, D vitamini alan grupta oran bunun yaklaşık yarısı kadar (% 10,8) saptanmıştır (56). Bunun yanında viral gribal enfeksiyon sıklığının D vitamini serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal enfeksiyonların arttığı bildirilmektedir (64, 65).

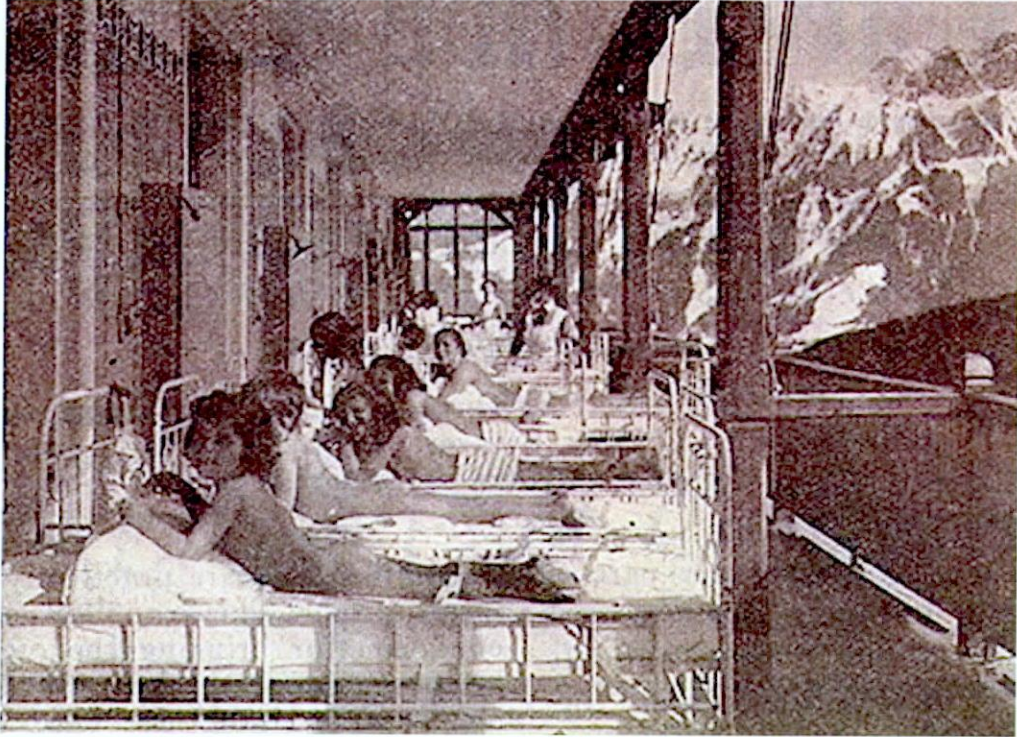
Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda % 80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliğinin HIV ile dahi birlikteliğini artırarak yaygınlaştırmaktadır (66).

2.1.4.5. Tüberküloz:

Tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (67). Hatta geçmişte D vitamini tüberkülozun tedavisinde dahi kullanılırdı (68). Tüberkülozlu hastaların dağlık ormanlık bölgelerdeki sanatoryumlarda (şekil 7) güneş ve temiz hava ile tedavi edilmesi Nobel ödüllü Thomas Mann'ın "Sihirli Dağ" romanında (şekil 6) ayrıntıları ile anlatılmaktadır (69).



Şekil 6: Thomas Mann'ın "Sihirli Dağ (Der Zauberberg)" adlı romanı

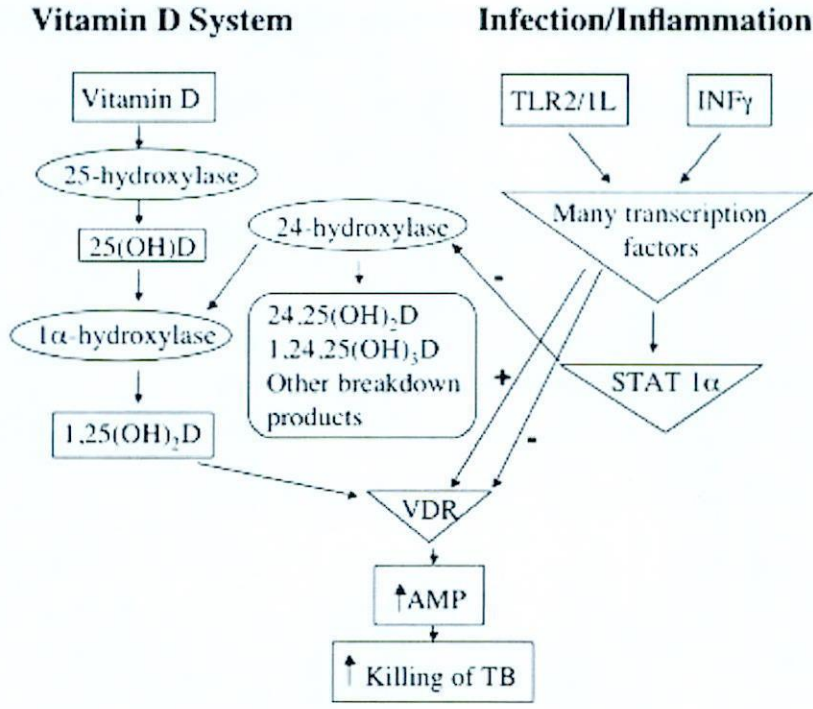


Şekil 7: Sanatoryumda güneşlenen tüberkülozlu çocuklar

Denizli’de 500.000 yıl önceye ait bir fosilde homo erectucusun frontal kemiğinin endokraniyal yüzünde Leptomeningitis tuberculosa sekelleri saptanmıştır. Kara derili insansılar buzul çağında Afrika’dan Avrasya’ya göç ettiklerinde ağır D vitamini yetersizliğine maruz kalmışlardır (70). O yıllarda raşitik çocuklarda tüberküloz ve pnömoni çok sık görünüyordu ve hastaların en az yarısı ölüyordu. Weston Price doğal gıdalar yiyen Eskimo ve Alaska kızılderililerinde tüberküloz ve diğer enfeksiyonların batı tipi beslenenlere göre çok daha az görüldüğünü saptamıştı. Az güneş almalarına rağmen yerli halkın balık karaciğerinden alınan D vitamini ve omega-3 ile raşitizm ve solunum hastalıklarından korunduğu ileri sürülüyordu (71).

1948 ile 2009 yılları arasında D vitamininin tüberküloz, grip ve solunum yolu enfeksiyonları üzerine olan etkilerine ilişkin olarak 13 çift kör plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda D vitamini alan gruplarda daha çabuk iyileşme gözlenmiştir. Birçoğunda nispeten yüksek dozların kullanıldığı bu çalışmaların hiçbirinde D vitamini entoksikasyonu olgusuna rastlanmamıştır (72).

Dünyaca ünlü D vitamini uzmanı ve www.vitaminadecouncil.org’un yöneticisi Dr. John Jacob Cannell, grip ve diğer solunum hastalıklarından korunmak için günde en az 5000 IU D vitamini alınmasını önermektedir. Daha düşük dozlarda korunmanın azaldığı savunulmaktadır (33-35).



Şekil 8: D vitamininin Tbc basilinin öldürülmesine olan etkisi

2.1.5. ÜLKEMİZDE D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ İLE İLGİLİ DURUM

Raşitizm hastalığı sıklığı ortalama % 6 civarında olup, bölgesel araştırmalara göre % 2-19 arasında değişmektedir. Ülkemizde en sık 3 ay – 2 yaş arasında görülmektedir (73-80).

2.1.5.1. D vitamini Eksikliği İçin Diğer Riskli Gruplar:

- Adölesanlar
- Doğurganlık çağı kadınlar
- Gebe ve emzikli kadınlar
- Yaşlılar

Türkiye’de yapılan araştırmaların tümünde kadınların D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur (81-89). 1988 yılında yapılan farklı bir çalışmada benzer şekilde doğum sırasında annelerde D vitamini düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur (90).

Fetal D vitamini düzeyi, maternal D vitamini düzeyi ile orantılıdır ve oran yaklaşık % 80’dir. 1992 yılında yayınlanan başka bir araştırmada mart - nisan ayında doğum yapan annelerdeki ortalama kan 25(OH)D düzeyleri 17,38 ng/mL iken, bir günlük bebeklerdeki düzey 13,51 ng/mL (maternal düzeyin % 78’i) idi (91).

Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da ülkemiz kadınlarının D vitamini düzey düşüklüğünün aynı şekilde devam ettiğini üzülererek görmekteyiz (92-94).

2.1.5.2. Güneşlenme:

D vitamini, besinler ve güneş tarafından karşılanabilir. Gereksinimimizin % 90'ı deride güneş ışınları aracılığı ile sentez edilir, % 10'luk kısmı ise besinler ile sağlanır. Güneş ışınları ile deride sentez olmaksızın, sadece besinler ile günlük D vitamini gereksinimi karşılanamaz. Anne sütünün D vitamini içeriği düşüktür. Anne sütünde yaklaşık 12-60 IU/L 25-OHD bulunur (95). Özellikle içine katılmadıkça (süt, formula vb) yiyecekler ile alınan D vitamini miktarının da büyük bir önemi yoktur (96).

Vücudun D vitaminini depolama yeteneği önemlidir. Çünkü derideki sentezi sadece yaz aylarındadır. Kışın güneşi her zaman görmek mümkün olmadığından ve güneş ışınları eğik geldiğinden D vitamini oluşumu yetersizdir.

Mor ötesi ışınlar dalga boylarına göre UV-A (400 – 315 nm), UV-B (315 – 280 nm) ve UVC (280 – 100 nm) olmak üzere 3 ana tipe ayrılır. Ayrıca ara tipler de vardır. Bizim için önemli olan UVA ve UVB'dir.

UV-B, UV-A'ya göre daha kısa dalga boyuna sahiptir. Dalga boyu kısalıdıkça engeller karşısında ışınların saçılıp dağılması daha kolaylaşır. UV-B ışınları kapalı ve bulutlu havada veya pencere veya araba camı gibi bir engele temas ettiğinde saçılarak kolayca dağılır ve engeli yeterince aşamaz. Bu nedenle yeteri kadar D vitamini sentezlenemez. Buna karşılık UV-A bu engelleri aşabilir. UV-B'nin dağılmadan hedefe ulaşabilmesi için açık bir havada atmosfere dik açıyla gelmesi (öğlen saatleri) ve başka bir fiziksel etkenle karşılaşmaması gerekir. Yani en iyi D vitamini sentezi öğle vakitlerinde olur.

UV-A ve UV-B'nin D vitamini sentezi üzerine olan etkileri birbirinin zıttıdır. UV-B deriye temas ettiğinde kolesterolden D vitamini öncüsü olan kolekalsiferolü sentezletirir. UV-A ise tam tersine deride sentezlenen kolekalsiferolü parçalar, yani bir anlamda D vit sentezini bozar. Güneşin nispeten yatık geldiği saatlerde veya pencere arkasından güneşlenmek aslında çoğunlukla UV-A ışınlarına maruz kalınmasına neden olur. UV-A ciltteki melanin hücrelerini uyarak bronzlaşmayı artırır fakat aynı zamanda cilt yaşlanmasını da artırır. Bronzlaşma UV-B ışınları engelleyerek D vitamini sentezini azaltır (97-99).

Ten rengi koyu olanların açık tenlilerden daha fazla güneşte kalmaları gerekir. Pigment tabakası kalın olan kara ırktakiler aynı miktardaki D vitaminini sentezleyebilmek için beyaz ırka göre daha fazla güneşte kalmak zorundadır (100). Zenciler gibi koyu renk cilde sahip insanlarda 15 faktör güneş koruyucuyla benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde % 99 azalma olduğu tespit edilmiştir (25).

Holick öğlen yarım saat kadar güneşlenen bir kişinin vücudunda 10,000 ile 25,000 IU D vitamini sentezlendiğini göstermiştir (39).

Çarpık yapılaşma ve hava kirliliği nedeni ile ılıman bir ülke olmamıza rağmen, güneşten yeteri kadar yararlanamıyoruz. Bu durum ülkemizde kentsel kesimlerde yaşayan kişilerde ve özellikle kadınlarda daha belirgindir. Dini nedenlerden dolayı örtünmek de zaten ağır olan sorunu daha da ağırlaştırmaktadır (87).

2.1.5.3. Ülkemizde D vitamini ile İlgili Sorunlar:

- Maternal D vitamini yetersizliğinin sık görülmesi
- Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde hipokalsemik konvülsiyon ile başvuran önemli sayıda vaka olması
- 6-18 aylık bebeklerde bazı bölgelerde % 19'a varan sıklıkta raşitizm görülmesi
- Bazı bölgelerde postnatal mortaliteyi arttıran raşitik akciğer bozukluklarının görülmesi
- Bütün bebeklere doğumdan itibaren D vitamini verilmesi konusunda yetersizliğin olması
- Anne ve bebeklerin yeterli güneş görmelerinin gerektiği konusunda duyarlılık eksikliği
- Halen gereksiz yüksek doz D vitamini uygulamalarına bağlı intoksikasyon vakalarının rapor edilmeye devam etmesi

2.1.5.4. Ülkemizde D vitamini Yetersizliği ile İlgili Risk Faktörleri :

- Annelerin gebelik süresince beslenme alışkanlıkları
- Annelerin gebelik sürelerindeki yaşam ve giyim tarzları
- Hızlı büyümeyle artan D vitamini ihtiyacının karşılanamaması
- Bebekliğin ilk aylarında annelerin bebek bakımı konusundaki yanlış tutum ve davranışları, kundaklama vs.
- Sağlık personelinin anne adayları ve/veya anneye yeterince bilgilendirme yapmaması
- Mevsimsel ve bölgesel özellikler
- Kentsel hava kirliliği
- Annelerin bebeklerini düzenli olarak güneşe çıkartma alışkanlıklarının olmaması
- Yenidoğan bebeklere D vitamini desteği konusunun yeterli ölçüde vurgulanmaması
- Kalsiyumdan zengin ek besinlere uygun zamanda, uygun miktarda ve uygun şekilde geçilememesi
- İyi birer kalsiyum kaynağı olan süt ve süt ürünleri (yoğurt, peynir, çökelek vb.) gibi besinlerin çocukların diyetinde yetersiz miktarda bulunması
- Ailelerin koruyucu sağlık hizmetlerinden düzenli olarak yararlanamamaları

2.1.5.5. D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmek İstenmesindeki Amaçlar:

- Sağlık personeli ve toplumun D vitamini yetersizliği konusunda bilgilerini yenilemek
- Yenidoğan her bebeğe yeterli D vit desteğini sağlamak
- Yeterli ve dengeli beslenme uygulamalarını geliştirmek
- Böylece kemik sağlığını korumak ve D vit yetersizliğine bağlı hastalıkları önlemektir.

2.1.5.6. Hedefler:

- 0-12 ay tüm bebeklere doğumdan itibaren 1 yıl süre ile profilaksi amacıyla ücretsiz D vitamini desteği sağlanması
- Bu konuda personel eğitimi ile bilgilerin tazelenmesi
- Halkın konuya duyarlılığının artırılması
- Gereksiz yüksek doz kullanıma bağlı D vitamini intoksikasyon vakalarının azaltılması
- Tüm gebelerin dengeli ve yeterli beslenme konusunda eğitilmesi
- İlk 6 ay bebeklerin sadece anne sütü ile beslenmesinin sağlanması; sonrasında uygun ek besinlerle emzirmenin 2 yaşına kadar sürdürülmesi
- Raşitizm sıklığının en az % 50 oranında azaltılması

2.1.5.7. D vitamini desteğinin uygulanması

Sağlık bakanlığı tarafından; 0-12 aylık tüm bebeklere doğumdan itibaren 400 IU/gün (3 damla/gün; günde bir kez) dozunda en az 12 ay süresince D vitamini desteği sağlanmaktadır. Ülkemizde en sık olarak kullanılan ve Sağlık Bakanlığı tarafından da ücretsiz olarak dağıtılan Devit 3 damlanın içinde her bir damla başına yaklaşık 133 IU D3 (kolekalsiferol) bulunmaktadır. Kanada, Avrupa, Hindistan ve Japonya'da da vitamin D3 preparatları kullanılmaktadır. Amerika'da ise vitamin D2 (ergokalsiferol) mevcuttur.

Literatür bilgilerine göre önerilen 400 IU/gün dozun kullanılmasını takiben herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir.

Profilaksiye başlamadan önce bebeğin multivitamin preparatı kullanıp kullanmadığı mutlaka sorgulanmalı, aile D vitamini kullanımı konusunda ikna edilemediği takdirde D vitamini başlanmamalıdır.

2.1.5.8. D Vitamininden Zengin Beslenme

Kalsiyumun zengin kaynakları süt, yoğurt, peynir, pekmez, fındık, fıstık, kuru baklagiller, yeşil yapraklı sebzeler ve kurutulmuş meyvelerdir.

Bütün hamilelerin gebelik boyunca süt ve süt ürünleri ile birlikte multivitamin preparatı alması sağlanmalıdır.

Özellikle kış dönemindeki hamileliklerde vitamin desteği yapılmaması, bebeklerin yetersiz D vitamini deposu ile doğmasına neden olmaktadır. Bu durumda anne sütü ile beslenmeleri de bebeklerin D vitamini yetersizliği sorunu ile karşılaşmasını önleyememektedir.

Yaşamın ilk yılında anne sütü kalsiyum gereksinimi için en önemli kaynaktır. Eldeki veriler anne sütündeki kalsiyumun inek sütüne ve mamalara göre biyoyararlanımının daha iyi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bütün mamalardaki kalsiyum miktarı anne sütüne göre bir miktar yüksek tutulmuştur.

Prematüre bebeklerde kalsiyum gereksinimi zamanında doğan bebeklerden daha fazladır.

6 aylık bebeğe verilecek ilk ek gıda yoğurttur. 6 aydan sonra, özellikle kalsiyum ve D vitamininden zengin uygun ek besinlere zamanında başlanılmalıdır. Ek besin döneminde gelen çocukların; her gün yoğurt, peynir, çökelek gibi kalsiyum içeren besinleri tüketmeleri sağlanmalıdır. Ek besinler, kalsiyum ve fosfordan zengin olan sebze orbası, yumurta sarısı, yeşil sebzeler gibi besin maddeleri ile zenginleştirilmeli, D vitamini ve kalsiyumdan zengin geleneksel besinlerin (balık ürünleri özellikle de balık yağı, pekmez, yoğurt) tüketimi arttırılmalıdır.

Pek çok sebze de kalsiyum içermektedir. Kalsiyum ile zenginleştirilmiş meyve suyu ve kahvaltılık besinler de süt ve süt ürünlerini sevmeyen çocuklar için önerilebilecek besinlerdir.

Bütün hamile kadınların ve bebeklerin günde 10-15 dakika süre ile öğle saatleri dışında güneşe çıkartılması teşvik edilmelidir. Çocuklar gneşlendirilirken doğrudan güneş ışınlarına temas etmesi gereklidir.

Camdan geçerek gelen ışığın D vitamini sentezi bakımından bir yararı yoktur. Gneşlendirme sırasında çocuğun başında şapka olması ve kol-bacakların çıplak olması gereklidir. Bebeklerin kendilerine yetecek miktarda D vitamini üretebilmeleri için bez bağlı olarak günde 10 dakika; baş, yüz, el ve ayaklar açık olarak ise haftada iki saat güneş görmesi gerekmektedir.

Çocukluk dönemindeki kemik sağlığının korunması için başta bebeklik dönemi olmak üzere yaşam boyu yeterli D vitamini alınması, gebelerin D vitamini depolarının yeterli olması, özellikle adolesana yakın ve adolesan (9-18) yaş gurubunda, hem kalsiyum alımının 1200-1500 mg/gün düzeyinde olmasının sağlanması hem de düzenli fiziksel aktivite yapılması gerekmektedir. **(Kaynak: Sağlık Müdürlüğü AÇSAP Şb.)**

2.1.6. ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ KULLANIMI

2.1.6.1. Normal kan D vitamini düzeyleri ne kadar olmalıdır?

Vücudun D vitamini düzeyini en iyi gösteren parametre karaciğerde depolanan 25(OH)D'dir. Normal D vitamini düzeyi ne kadar olması gerektiği son yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (101-104).

25 nmol/L ile 100 nmol/L arasındaki değerler düşük olmasına rağmen bariz kemik hastalığına neden olmamaktadır. Bu durum mevcut tehlikenin göz ardı edilmesine neden olmaktadır. Çünkü kemik hastalığı buzdağının sadece görünen kısmıdır. Buz dağının görünmeyen bölümünde ise çok sayıda hastalık vardır.

D vitamini düzeyleri ancak 100 nmol/L'yi geçtikten sonra PTH düzeyleri baskılanmaktadır (103, 104). Bu nedenle 100 nmol/L, normal 25(OH)D düzeyinin alt sınırı olarak kabul edilmelidir. Güneşli ülkelerde yaşayan ve optimal derecede güneşlenen kişilerde D vitamini düzeyleri 100 nmol/L'nin üzerinde bulunmaktadır. Optimal 25(OH) D vitamini düzeyleri 100 nmol/L'nin (40 ng/mL) üzerindedir. Ciddi hastalığı olanlar daha sıkı takip edilmeli D vitamini düzeyi 100-250 nmol/L (40-100 ng/mL) arasında tutulmalıdır.

Sadece eller ve yüzün açık olduğu durumda günde en az 30 dakika güneşlenmek D vitamini sentezi açısından yeterli olarak kabul edilebilir. Mayo ile güneşlenen bir kişide 20 dakika sonra en az 10,000 IU D vitamini yapılmakta, yapım maksimuma ulaştıktan sonra artık daha fazla aktif D vitamini metaboliti sentezlenmemektedir. Çünkü D vitamini öncülleri inaktive olmaktadır. Yani fazla güneşlenmek ile D hipervitaminozu olmamaktadır (25, 105).

Yeterli D vitamini alan ya da üreten kişide parathormon düzeyinin baskılanması gerekir. Gomez ve ark.'ları 25(OH)D düzeyleri 75 nmol/L'yi geçtiğinde hiperparatiroidizmin baskılandığını bu düzeye ulaşmak için de günde en az 3,000 IU D

vitamini almak gerektiğini söylemektedir. Bu çalışmaya itiraz edilebilecek bir konu ise “D hipervitaminozu”dur fakat çalışmalarda zehirlenen vakaların hepsinin günlük tükettiği D vitamini miktarı 40,000 IU’nun çok üzerindedir (102).

Önceki klasik bilgilerimize çok ters düşen bu yeni ve önemli bilgilerin yeteri derecede sindirilmesi için konunun enine boyuna tartışılması gerekmektedir.

Bütün bu yeni bilgilerin ışığında normal D vitamini düzeyleri ve D vitamini yetersizliğinin derecelerinin tekrar gözden geçirilip düzeltilmesi gerekir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2: D vitamini seviyesine göre yetersizlik derecesi sınıflandırması

Yetersizliğin derecesi	25(OH) D vitamini düzeyi (1 ng/mL = 2.5nmol/L)
Ağır D vitamini yetersizliği (raşitizm)	< 10 ng/mL
Marjinal D vitamini yetersizliği	10-20 ng/mL
Gizli D vitamini yetersizliği	20-40 ng/mL
Normal	40-120 ng/mL

Tablo 3: D vitamini yetersizliğinin dereceleri ile PTH arasındaki ilişki

Yetersizliğin derecesi	25(OH) D vitamini düzeyi	PTH
Ağır D vitamini yetersizliği (rahitis)	< 25 nmol/L	Yüksek (+++)
Marjinal D vitamini yetersizliği	25-40 nmol/L	Yüksek (++)
Gizli D vitamini yetersizliği	40-100 nmol/L	Yüksek (+)
Normal	100-275 nmol/L	Normal
D hipervitaminozu	➤ 275 nmol/L	Normal

2.1.6.2. Günlük Fizyolojik D vitamini Miktarı:

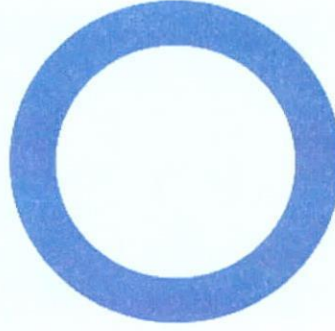
ABD'deki "Food and Nutrition Board" 1997 yılında yaptığı bir yayında çocuklara 400IU/gün, erişkinlere 200 IU/gün, yaşlılara 600 IU/gün D vitamini verilmesini önermektedir.

Fakat dünyanın en önemli D vitamini uzmanları günlük fizyolojik gereksinimin bu rakamların en az 10 katı daha fazla, yani yaklaşık 4,000 IU olması gerektiğini söylemektedirler (39, 102, 106, 107).

Tablo 4: Çocuklar için önerilen günlük D vitamini dozu

Tartı	D vitamini dozu
< 12.5 kg	1000 IU
12,5 – 25 kg	1000-2000 IU
25 – 37,5	2000-3000 IU
37,5- 50 kg	3000-4000 IU
> 50 kg	5000 IU

2.2. DİABETES MELLİTUS



Şekil 9: Evrensel diyabet simgesi olan mavi halka (108).

2.2.1. Tanım

Diabetes mellitus insülin sekresyonunda veya etkisindeki yetersizlik sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Çocuk ve adolesanlarda en sık rastlanan metabolik hastalıktır (109).

2.2.2. Tarihçe

Diabetes mellitus (Yunanca: **διαβήτης** idrara geçen ve Latince **mellis** = tatlı ya da bal), sıklıkla yalnızca diyabet olarak adlandırılan hastalıktır. Eski Yunancada kelimenin “sifon” anlamı taşıması aşırı derecede idrara çıkmanın eşlik ettiği bir hastalığı isimlendirmekte kullanılmasının asıl nedenidir. Diyabet eski devirlerde bir tür ölüm cezası şeklinde görülüyordu. Hipokrat muhtemelen bu hastalıktan bir tedavisi olamayacağını düşündüğü için hiç söz etmemiştir. M.Ö. 100 yıllarda Aretaeus hastalığı tedavi etmeye çalışmış ancak bir ilerleme sağlayamamıştır ve “diyabetli bir hayat kısa, berbat ve acı içinde geçer” şeklinde bir yorum yapmıştır (110).

Sushruta (M.Ö. 6.yy) diyabeti medhumeha olarak sınıflandırmış ve diyabeti şişmanlık ve hareketsiz yaşam biçimi (sedanter) ile ilişkilendirmiş ve hastalarına tedavi için egzersiz yapmalarını önermiştir (111).

Orta Çağda (M.S. 1000) Fars'ta İbn-i Sina ayrıca diyabetik kangreni tanımlamış ve diyabeti acı bakla, çemen otu ve bir tür zerdeçal tohumunun karışımı ile tedavi etmiştir.

Her ne kadar diyabet antik çağlardan beri biliniyor ve hastalığın tedavisi için yararlı olan çeşitli yöntemler Orta Çağdan beri biliniyor olsa da hastalığın patogenezi ancak 1900'li yıllarda deneysel olarak anlaşılabilmiştir (112).

Pankreasın metabolizmada oynadığı endokrin fonksiyon ve insülinin gerçekten var olduğu, 1921 yılına kadar açıklığa kavuşturulamamıştır.

Şu gün tip 1 ve tip 2 diyabet olarak adlandırılan hastalıklar arasındaki fark ilk kez Sir Harold Percival Himsworth tarafından, Ocak 1936 tarihinde ortaya konmuştur (113).

2.2.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2000 yılında tüm dünyada en az 171 milyon diyabet hastası (toplam dünya nüfusunun % 2,8'i) vardır (1). Tüm dünyada diyabetin görülme sıklığı hızla artmaktadır ve 2030 yılında yaklaşık 330 milyon kişinin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir (1). Diyabet tüm dünyada görülen bir hastalıktır ancak, gelişmiş ülkelerde daha sık (özellikle tip 2) görülür. Bununla birlikte, diyabet görülme sıklığındaki en büyük artışın, bu bölgedeki nüfus artışı ve toplam nüfus göz önüne alındığında Asya ve Afrika ülkelerinde görüleceği tahmin edilmektedir (1). 2030 yılında en fazla diyabet görüleceği tahmin edilen ülke yaklaşık 80 milyon kişi ile Hindistan'dır ve bu ülkeyi 40 milyon kişi ile Çin ve 30 milyon kişi ile de ABD izlemektedir (1).

Gelişmiş ülkelerde diyabet görülme sıklığının artması ile kentleşme eğilimi ve hayat tarzı değişiklikleri arasında bir paralellik vardır. Belki de en önemli etken "batılı tarz" beslenme alışkanlığı ve obezitedir.

Son 20 seneden beri Kuzey Amerika'da diyabet oranları devamlı artmaktadır. 2008 yılı verilerine göre sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 17,9 milyon diyabet hastası vardır ve henüz diyabet teşhisi konmamış 5,7 milyon insan ile birlikte bu sayı yaklaşık olarak 24 milyon kişidir. Buna ek olarak yaklaşık 57 milyon kişinin diyabet oluşma sıklığını büyük ölçüde arttıran pre-diyabet (gizli-şeker) hastası olduğu tahmin edilmektedir. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri, diyabeti salgın (epidemik) hastalıklar sınıfına sokmuştur (114).

Hastalığın yıllık maliyetinin 132 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Kuzey Amerika'da görülen toplam diyabet vakalarının yaklaşık % 5-10'unu tip 1 diyabet vakaları oluşturmaktadır. Bu oran tüm dünyadaki tip 1 diyabet görülme sıklığından biraz farklıdır

ancak bu değişikliğin sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Amerikan Diyabet Birliği, ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri tarafından, 2000 yılından sonra doğan her Amerikalı erkeğin 3 te 1'i ve her kadının 5 te 2'sinin hayatları boyunca diyabete yakalanacakları değerlendirmesine dikkat çekmektedir (115, 116). Amerikan Diyabet Birliği verilerine göre, 60 yaşımdan büyük Amerikalıların yaklaşık % 18,3'ü (8,6 milyon kişi) diyabet hastasıdır (116).

Diyabetin görölme sıklığı yaşı ilerledikçe artmaktadır ve yaşı nüfüsün sayısının artmasına paralel olarak diyabetik hasta sayısının artacağı tahmin edilmektedir. Yapılan bir klinik çalışmaya göre, 65 yaşımda üzerindeki nüfusun % 18-20'sinde diyabet vardır ve % 40'ında da diyabetin erken safhası sayılan glukoz tolerans bozukluğu vardır (117).

2.2.4. Sınıflandırma

Son olarak International for Pediatric and Adolescent Diabetes (IPSAD), International Diabetes Federation (IDF) ve World Health Organization (WHO) 1999 yılında çocuk ve adölesanlarda diyabetin sınıflamasını yaptılar. Bu sınıflama tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Diabetes Mellitus'un güncel sınıflaması

Tip 1 DM ➢ Otoimmün ➢ İdiyopatik Tip 2 DM Gestasyonel DM Neonatal DM • Geçici- nüksüz • Geçici- 7-20 yıl sonra nüks • Kalıcı Diğer spesifik tipler Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri • Kromozom 20, HNF4alpha (MODY1) • Kromozom 7, glucokinase (MODY2) • Kromozom 12, HNF1alpha (MODY3) • Kromozom 13, IPF-1 (MODY4) • Mitokondriyal DNA 3243 mutasyonu • Diğerleri İnsulin etkisinde genetik defektler • Tip A insulin direnci • Leprechaunism • Rabson-Mendall sendromu • Lipoatrofik diyabet • Diğerleri Ekzokrin pankreas hastalıkları • Fibrokalküloz pankreatektomi • Pankreatit • Travma / pankreatektomi • Neoplazi • Kistik fibroz • Hemakromatoz • Diğerleri Endokrinopati • Cushing hastalığı • Akromegali • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	İlaç veya kimyasal maddelere bağlı • Nicotinik asid • Glukokortikoidler • Tiroid hormonu • Alfa-adrenarjik agonistler • Beta- adrenarjik agonistler • Tiazidler • Dilantin • Pentamidine • Vacor • Interferon-alfa tedavisi • Diğerleri Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Diğerleri • İmmün aracılı diyabetin nadir formları • İnsulin otoimmün sendromu • Anti-insulin reseptör antikolları • "Stiff Man" sendromu • Diğerleri • Diğer genetik sendromlar • Down sendromu • Friedreich ataksisi • Huntington koresi • Klinefelter sendromu • Lawrence-Moon-Biedel sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiri • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram sendromu • Diğerleri
--	--

2.2.4.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet, pankreasın beta hücrelerinin ürettiği insülinin ortadan kalkması ile ortaya çıkan ve sonuçta tam insülin yetersizliğinin oluşması ile karakterize bir hastalıktır. Bu tipte pankreasın beta hücrelerinde oluşan kayıpların temel sorumlusu T-hücre aracılı otoimmün yanıttır (118).

Tip 1 diyabetin oluşmasını engellemek için koruyucu bir önlem yoktur. Kuzey Amerika kıtası ve Avrupada görülen toplam diabetes mellitus vakalarının % 10 kadarını bu tip oluşturur ve bu oran bazı bölgelerde daha da yüksektir.

Tip 1 diyabetin başlıca tedavisi, henüz hastalığın başında bile olsa, sentetik insülinin vücuda enjekte edilmesi ve kan şekeri seviyelerinin sıkı bir şekilde gözlenmesidir. Eğer insülin olmazsa, sıklıkla diyabetik ketoasidoz durumu oluşur ve koma ile sonuçlanabilir. Günümüzde tip 1 diyabetin tedavisinde, her ne kadar hastalığın seyrini geri çeviremeye de, hayat tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) büyük önem kazanmıştır.

2.2.4.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet insülinin etkisine karşı direnç gelişmesi ya da insülin duyarlılığının azalması ile insülin sentezi ve salgılanmasının görece azalması ya da bazen tamamen ortadan kalkması ile ortaya çıkan bir hastalıktır.

Tip 2 diyabetin oluşma nedeni hakkında birçok teori ileri sürülmüştür. Santral obezitenin bireyleri insülin direncine yatkın hale getirdiği bilinmektedir. Karın bölgesinde toplanan ve hormonal olarak aktif yağ kütlesi, adipokinler adı verilen bir grup hormon salgılar ve bu hormonlar muhtemelen glukoz toleransını bozar.

Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık % 55'i obezdir (108). Öteki faktörler arasında yaşlılık (Kuzey Amerika'da yaşlıların yaklaşık % 20'si diyabet hastasıdır) ve kalıtım sayılabilir. Geçtiğimiz 10 yılda, tip 2 diyabet çocukları ve gençleri de etkilemeye başlamıştır. Bu artış bazı ülkelerde yine son on yılda çocuk obezlerin sayısının artması ile yakından ilişkilidir (119).

Tip 2 diyabet ilk başta genellikle fiziksel aktivitenin arttırılması, karbonhidrat alımının azaltılması ve zayıflama rejimleri ile tedavi edilmeye başlanır. Bazen sadece bu tedavi yaklaşımı ile uzun süreli olarak glukoz seviyelerini kontrol etmek olasıdır. Ancak, bu bireylerde insüline direnç eğilimi ortadan kalkmaz ve bu yüzden diyet, egzersiz ve kilo

kontrolüne devam edilmelidir. Eğer gerekiyorsa tedavide ikinci adım, oral antidiyabetik ilaçlar ile tedavidir.

2.2.4.3. Gestasyonel Diyabet

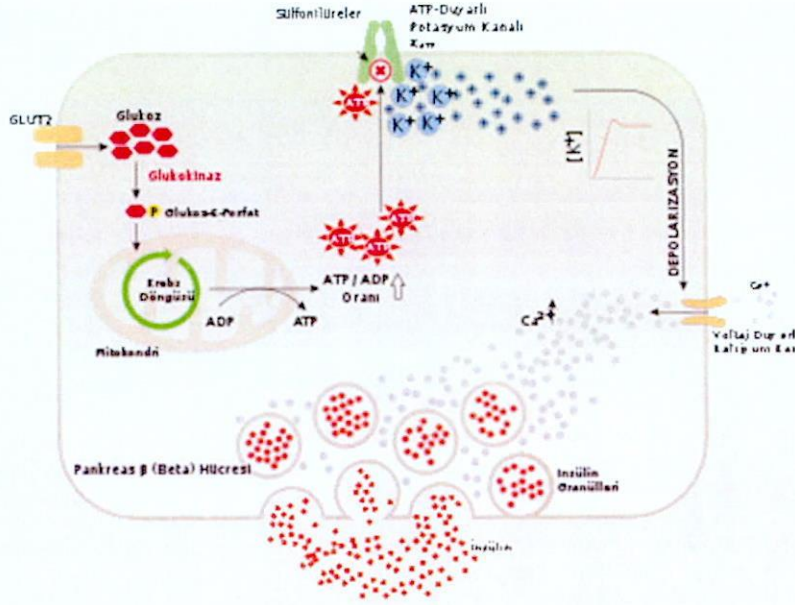
Gestasyonel diyabet pek çok açıdan tip 2 diyabetle benzerlikler gösterir. Bu hastalıkta da görece az insülin sekresyonu ve insülin yanıt verirliliğinin azalması durumu sözkonusudur. Tüm hamilelikler içinde % 2-5 oranında görülür ve doğumdan sonra ortadan kaybolabilir. Gestasyonel diyabet tedavi edilebilir bir durumdur ancak tüm hamilelik süresi boyunca dikkatlice izlenmelidir. Hamilelikleri sırasında gestasyonel diyabet gelişen kadınların yaklaşık % 20-50 kadarı hayatlarının ileri dönemlerinde tip 2 diyabet hastası olurlar.

2008 yılında ABD’de yapılan bir araştırmaya göre, diyabetik olduğu halde hamile kalan Amerikan kadını sayısının arttığını göstermiştir. Son altı yılda anne adaylarında görülen diyabet oranı ikiye katlanmıştır (120). Bu durum diyabetin hamilelik sırasında yaşanan komplikasyonları arttırdığı için olduğu kadar, aynı zamanda diyabetik annelerin çocuklarının ileride diyabetik olma potansiyelini arttırdığı için de son derece önemlidir.

2.2.4.4. MODY:

Bu isim tek gen mutasyonu sonucunda oluşmuş (monogen) kalıtsal diyabeti tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Tip 1 diyabet hastalarının küçük bir kısmı mutasyona uğramış bir gen taşırlar ve bu gen “gençlerde görülen erişkin tipli diyabet (MODY)”e neden olur. Bu hastaların ailelerinde diyabet hikayesi vardır ve tip 2 diyabete 30 yaşlarından önce yakalanırlar.

2.2.5. Patogenez



Şekil 10: Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması.

Pankreasta insülin kan glüköz seviyesinden bağımsız olarak sabit bir hızda sentezlenir. Sentezlenen insülin egzozitoz yoluyla salgılanmak üzere granüller içerisinde saklanır. İnsülinin salgılanması esas olarak besinlere ve besinlerde bulunan glüköz miktarına bağlıdır.

İnsülin, glüközün kandan hücrelere (başta kas ve yağ hücreleri olmak üzere, ama santral sinir sistemi hücrelerine değil) geçişini düzenleyen en önemli hormondur. Bu yüzden, insülin yetersizliği ya da insülin reseptörünün insüline karşı hassasiyetinin kaybolması, tüm diyabet türlerinde önemli bir rol oynar.

Pankreasın beta hücrelerinden insülinin salgılanması glüköz metabolizması tarafından uyarılır. Glüközün metabolize olmasıyla sentezlenen ATP hücre içindeki ATP / ADP oranı artırır. Bu durum ATP-duyarlı potasyum (K⁺) kanallarının (K_{ATP}) kapanmasına neden olur. Hücre dışına çıkamayan K⁺ hücre içindeki potansiyelin yükselmesine ve hücre membranının depolarize olmasına yol açar. Bu durum voltaj-duyarlı kalsiyum (Ca²⁺) kanallarını açar ve hücre içine giren Ca²⁺ insülinin depo edildiği granüllerden egzozitoz yoluyla hücre dışına çıkmasına neden olur (124).

2.2.6. Teşhis

Tablo 6: Oral glukoz tolerans testi ve açlık kan şekeri ölçümlerinin özeti

Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	75 g glukoz yüklemesinden 2 saat sonraki kan şekeri (mg/dL)		
	<140	140- <200	≥200
<110	NORMAL	BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI	DİYABET
≥110- <126	BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU		
<126			
≥126			

Tanıda Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerleri (121) kullanılmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7: DM tanısında ADA kriterleri *

1. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl **
2. Hiperglisemi semptomları (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı) eşliğinde rasgele bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl
3. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) (75gr glukoz ile) 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl **

* Bu 3 kriterden birinin varlığı tanı için yeterlidir.

** Şüphe halinde bu testler farklı bir günde tekrarlanmalıdır.

Tablo 8: Açlık plazma glukozuna göre sınıflandırma

	<i>Açlık plazma glukozu</i>
Normal	< 100 mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu (BAG)	100-125 mg/dl
Diyabet kriteri	≥ 126 mg/dl

Tablo 9: OGTT’de 2. saat plazma glukozuna göre sınıflandırma

	<i>2. saat plazma glukozu</i>
Normal	< 140 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)	140-199 mg/dl
Diyabet kriteri	≥ 200 mg/dl

2.2.7. HbA_{1c} (Glikozillenmiş Hemoglobin)

Her ne kadar diyabetin teşhisinde kullanılsa da, kandaki yüksek glukozun alyuvarlarda bulunan hemoglobine yaklaşık % 6 ya da daha fazla oranda geri dönüşümsüz olarak bağlanması pek çok laboratuvar tarafından olağandışı bir durum olarak değerlendirilir. Alyuvarların ortalama yaşam süreleri 120 gün olduğu için bu değerin ölçülmesi geriye dönük üç aylık ortalama kan glukoz değerlerinin tahmin edilmesi için kullanılır. HbA_{1c} değeri ile ortalama kan glukoz seviyesi arasında pozitif bir orantı vardır. Başka bir deyişle, kan şekeri yükseldikçe glikozillenen hemoglobin miktarı da o oranda fazla olacaktır.

Şu an geçerli olan düzenlemelere göre diyabet hastalarının HbA_{1c} değerinin % 7’den düşük olmasını önerilmekte ve bu değer iyi bir glisemik kontrolün göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pek çok hasta için, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerikan Endokrinoloji Enstitüsü % 6,5’ten ve Amerikan Diyabet Birliği ise % 7’den düşük değerleri önermektedirler. HbA_{1c}’si bu değerlerin altında olan diyabet hastalarında retinopati ve diyabetik nöropati de dahil olmak üzere diyabetin pekçok komplikasyonunun oluşma sıklığı anlamlı olarak azdır (122, 123).

Diyabetli çocuklarda % 6-8 arası iyi kontrolü, % 8-10 arası orta kontrolü, % 12’den fazlası kötü kontrolü göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereç

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı tarafından takip edilen 43 kız (% 52,4), 39 erkek (% 47,6) toplam 82 Diabetes Mellitus tanılı çocuk hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $13,62 \pm 3,33$ yıl olup ortalama tanı süresi $4,76 \pm 3,85$ yıl idi. Diyabet tanısı WHO kriterlerine göre konmuş olup ailelerden kabul onayı alındı. Çalışma İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmaya başlamadan önce vakalara retrospektif olarak kronik akciğer hastalığı tanısı alıp almadıkları soruldu, dosyaları incelendi. Fizik muayene ile akut akciğer hastalığı eşlik edip etmediği değerlendirildi. Akut veya kronik akciğer hastalığı tespit edilen vakalar çalışmadan çıkarıldı. 6 yaş altı çocuklar da solunum fonksiyon testine uyum göstermediğinden çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma, hastanemiz Çocuk Metabolizma polikliniğinde 1 ocak - 29 şubat 2012 tarihleri arasında yapıldı. Diyabetli bütün çocuklarda hastalıklarının başlangıç tarihleri, tanı süreleri, metabolik kontrol dereceleri (HbA1c), solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklıkları, ailesel risklerinin olup olmadığı dikkatlice araştırıldı.

3.2. Yöntem

Hastalarda son bir ay içinde tayin edilen serum 25(OH)D vitamini seviyeleri yeterlilik düzeyine göre sınıflandırılıp, akciğer fonksiyon testi ile solunum fonksiyonları değerlendirildi. Akciğer fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, MEF 25-75 gibi parametreler (bileşenler) kullanıldı. Olası etkenlerin araştırılması açısından çevresel faktörler (mevsim, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bilinen hastalık öyküsü gibi) araştırmada irdelendi ve bunların da akciğer fonksiyonlarına olan etkileri göz önünde bulunduruldu. Mevsim değişikliğinin D vitamini seviyelerine olan etkisini en aza indirmek için, araştırma mümkün olan en kısa zamanda (2 ay) tamamlandı.

3.2.1. Çalışma grubu:

Çalışmaya hastanemiz metabolizma polikliniğine rutin kontrol amacı ile gelen 6-18 yaş arasında diabetes mellitus tanılı 82 adet çocuk hasta katıldı. Akut / kronik akciğer hastalığı olanlar ile solunum fonksiyon testine uyum sağlayamayacağı göz önünde bulundurulmuş 6 yaşından küçük veya mental durumu kötü olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hasta seçiminde cinsiyet ayrımı yapılmadı. Çalışma grubu yarı yarıya D vitamini düzeyi yeterli (> 40 ng/mL) olan ve yetersiz (< 40 ng/mL) kabul edilen iki alt gruptan oluşmaktaydı.

3.2.2. Kontrol grubu:

6-18 yaş aralığında sağlıklı, herhangi bir şikayeti olmayan 26 çocuğun vücut kitle indeksi hesaplanarak, hepsine solunum fonksiyon testi uygulandı.

3.2.3. Anket uygulaması:

Çalışmaya seçilen hastalara aşağıdaki anket formu uygulandı. Anket formu muayene sırasında ailelerin beyanına ve dosya bilgilerine dayanılarak dolduruldu. Ayrıca hastalara araştırmaya katılmayı reddetme veya araştırmadan ayrılmalari durumunda mevcut takip ve tedavilerinde değişiklik yapılmayacağı ve uygulanacak testler için hiç bir ücret talep edilmeyecekleri konusunda bilgi verilerek onam formu imzalatıldı.

ÖRNEK HASTA ANKETİ

Tarih :/...../.....

Adı Soyadı :

Adres:

Cinsiyeti : ☐ Erkek

☐ Kız

Doğum tarihi :/...../.....

Yaş :

Tanı Yaşı :

Hastalık Tipi :

☐ Tip 1 ☐ Tip 2

Başka Sistemik Hastalık Öyküsü:

Kronik Akciğer Hastalığı öyküsü:

Solunum Yolu Enfeksiyonu Geçirme Sıklığı:

ÜSYE:...../yıl

ASYE:...../yıl

Ailesel risk : ☐ DM ☐ HT ☐ Kronik Akciğer Hastalığı

Kilo :

Boy :

BMI (VKİ) :

Bel çevresi :

TA :

Laboratuvar; D-Vitamin düzeyi:

Tarih:

Akciğer Fonksiyon Testi Parametreleri:

Tarih:

3.2.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi:

Hastalar ölçüm ve tetkikler için en az 10 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde çağrıldı. Aç karnına, günlük ince giysileriyle, ayakkabıları çıkartılarak vücut ağırlığı ve boy ölçümleri alındı. Tüm ölçümlerde aynı hassas tartı ve boy ölçüm cetveli kullanıldı. Boy ölçümleri ayakta dik pozisyonda topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temas edecek şekilde yapıldı. Ağırlık ve boy parametreleri kullanılarak VKİ hesaplandı. Kan basıncı değerleri ile birlikte ayrıntılı fizik muayene bulguları değerlendirildi.

3.2.4.1. Antropometrik Ölçümler:

Günümüzde obeziteyi belirlemek için WHO tarafından, 1988'de Garrow tarafından tanımlanan tartı ve boy parametrelerinden yararlanılarak geliştirilen VKİ kullanılmaktadır. Toplam vücut yağı ile korelasyon gösteren, ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle bulunan bir indekstir (125, 126).

$$VKI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

WHO'ya göre son olarak 2004 yılında yayınlanan VKİ değerlerinin sınıflandırması Tablo 10'da verilmiştir (127, 128).

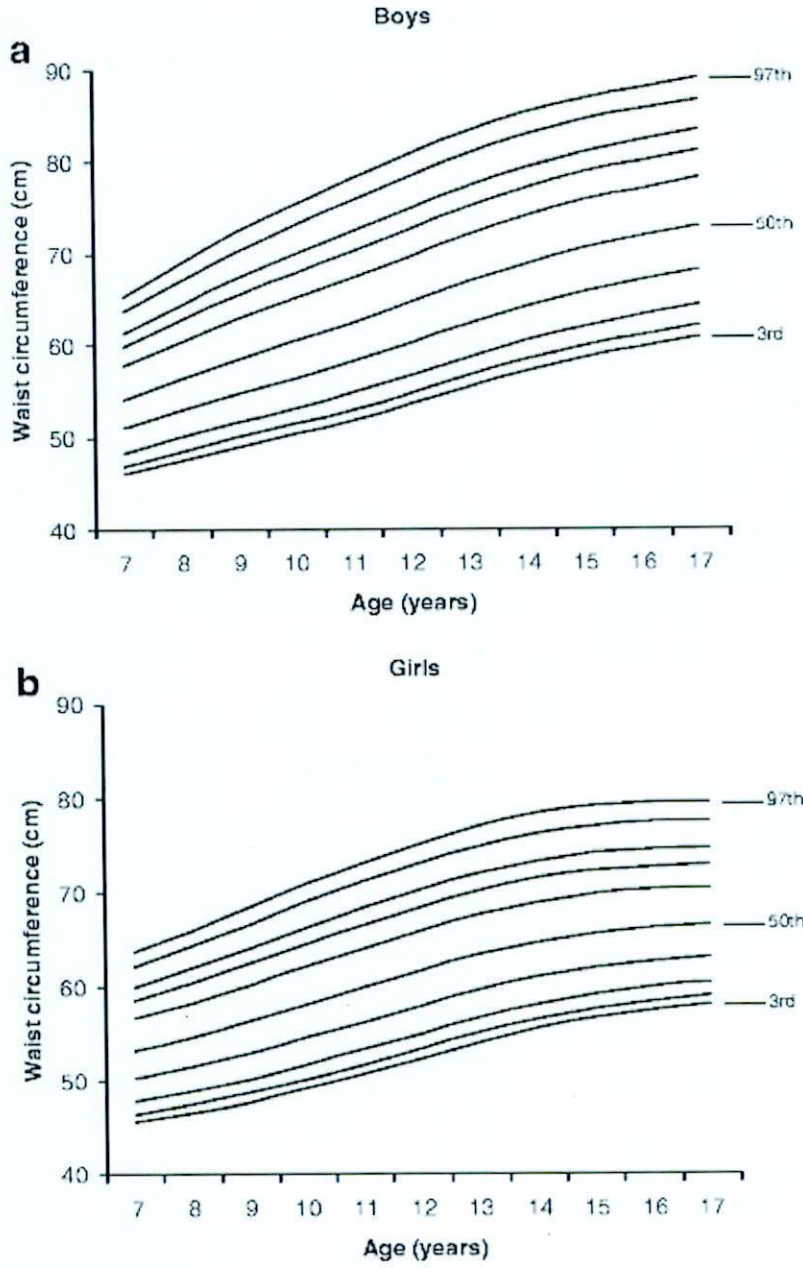
Tablo 10: Erişkinde VKİ'ne göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez sınıflaması

Sınıflandırma	VKİ (kg/m²)
Zayıf	< 18,50
Aşırı zayıflık	< 16,00
Orta derece zayıflık	16,00 – 16,99
Hafif zayıflık	17,00 – 18,49
Normal	18,50 – 24,99
Fazla kilolu	≥ 25,00
Pre-obez	25,00 – 29,99
Obez	≥ 30,00
Obez sınıf I	30,00 – 34,99
Obez sınıf II	35,00 – 39,99
Obez sınıf III	≥ 40,00

ABD'de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından yaşa ve cinse göre spesifik VKİ normogramları hazırlanmıştır. Bu normogramlar geçtiğimiz kırk yılda ABD'de NHANES (The National Health and Nutrition Examination Surveys) tarafından düzenli yapılan araştırmaların verilerine dayandırılmıştır. Yani WHO tarafından "uluslar arası büyüme standartları" olarak önerilen değerler ABD çocuklarının ölçümlerinden türetilmiştir (129, 130). Ayrıca WHO, ilk 5 yaş için sekiz ayrı ülke verilerine dayalı yeni uluslararası standartlar bildirmiştir (131). Önerilen bu standartların yaşamın ilk yıllarında hemen her ülke için geçerli olduğu ileri sürülmekle birlikte, erken yaşlarda dahi toplumlar arasında farklılıklar saptanabilmektedir (132, 133). İleri çocukluk yaşlarında ise, genetik özelliklere bağlı farklılıklar daha çarpıcı olmaktadır. Yaşam koşulları iyi, sosyoekonomik düzeyleri benzer ve coğrafi konumları birbirine yakın olan toplumlar arasında dahi erişkin boyu değerlerinde anlamlı farklılıklar bildirilmektedir (134, 135, 136). Bu nedenle birçok ülkede kendi popülasyonu için persantil eğrileri oluşturulmuştur. Günümüzde Türkiye'de pek çok kurum ve pediatrist tarafından büyüme standartları olarak başvuru tablo ve eğrilerde 0-17 yaş arası kız ve erkek çocukları için verilen değerler 1950-60 yılları arasında doğmuş çocukların ölçümlerinden türetilmiştir (137). Ancak son olarak 2006 yılında Neyzi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Türk çocuklarının antropometrik değerlendirilmesinde güncelleştirilmiş yerel referans değerleri sunulmuştur (138-140).

VKİ programlarında 5. ve 85. persantiller arası normal; 85. ve 95. persantiller arası obezite açısından riskli ve 95. persantil ve üzerinde ise obez olarak kabul edilmektedir (141). Geç adölesan dönemle birlikte persantiller erişkin değerlerine yaklaşmaktadır. 95.persantil $\approx 30\text{kg/m}^2$ ile eşdeğerdir (129).

Hastaların bel çevresi, ayakta ve kollar iki yana açık pozisyonda alındı. En alt kosta ile processus spina iliaca anterior arasındaki en küçük bel çevresi göbek hizasından, yere paralel şekilde esnemeyen mezura ile ölçüldü. Tüm ölçümlerde aynı mezura kullanıldı. Bel çevreleri, yaş ve cinsiyetlerine uygun olarak 2007'de Kayseride yapılan 7-17 yaş arasında Türk çocuklarının bel çevresi persentil eğrilerine göre değerlendirildi (142).



Şekil 11: Kayseride yapılan çalışmada 7-17 yaş arasında Türk çocuklarının (a. erkek b. kız) bel çevresi persentil eğrileri (142)

3.2.4.2. 25 hidroksi vitamin D:

25-OHD düzeyleri BioSource 25OH-Vit.D3-Ria-CT Kiti (Biosource Europe S.A. Rue de l'Industrie, 8, B-1400 Nivelles, Belgium) kullanılarak hastane merkez laboratuvarında çalışıldı. Kitin normal referans aralığı: 20-120 ng/ml'dir.

3.2.4.3. Solunum Fonksiyon Testi:

Test American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS)'nin öngördüğü standartlara uygun olarak çalışan ZAN 100-Handy 1 spirometre cihazı ile uygulandı. SFT, hasta oturur pozisyonda iken, plastik bir mandalla burnu kapatılarak cihazın ucunda tek kullanımlık karton bir ağızlıktan rahat bir şekilde ağızdan nefes alıp verme şeklinde yapıldı. Testin sonucu bu manevralar tamamlandıktan hemen sonra alınarak yorumlandı.

Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Tanımlanması:

Solunum fonksiyon testi solunum hastalıklarının klinik değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. Solunum sisteminin ventilasyon, diffüzyon ve mekanik özelliklerinin incelenmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir. İlk kez 17. yy.da SFT değerlendirilmelerinin yapıldığı bilinmektedir. 1846'da Hutchinson sulu spirometre benzeri bir cihazla vital kapasite ölçümünü gerçekleştirmiştir. Spirometrik testler solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan testlerdir.

Solunum fonksiyon testleri endikasyonları:

A. Akciğer hastalığının varlığını ya da yokluğunu doğrulamak

(anormal semptom /fizik muayene / laboratuvar bulgularının varlığı)

B. Bilinen bir hastalığın akciğer fonksiyonlarına sayısal yansımaları belirlemek

(solunumsal / kardiyak / nöromusküler hastalıklar)

C. Çevresel ve mesleksi maruziyetin etkinliğini ölçmek (sigara, tozlu ve toksik materyal)

D. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

(bronkodilatör, steroid, kardiyak ilaçlar, akciğer rezeksiyonu, transplantasyon, akciğer rehabilitasyonu)

E. Cerrahi prosedürün riskini tahmin etmek

(Akciğer rezeksiyonu, sternotomi, üst batin girişimleri)

F. Yetersizlik durumunu saptamak

(Sosyal/ hukuki nedenler)

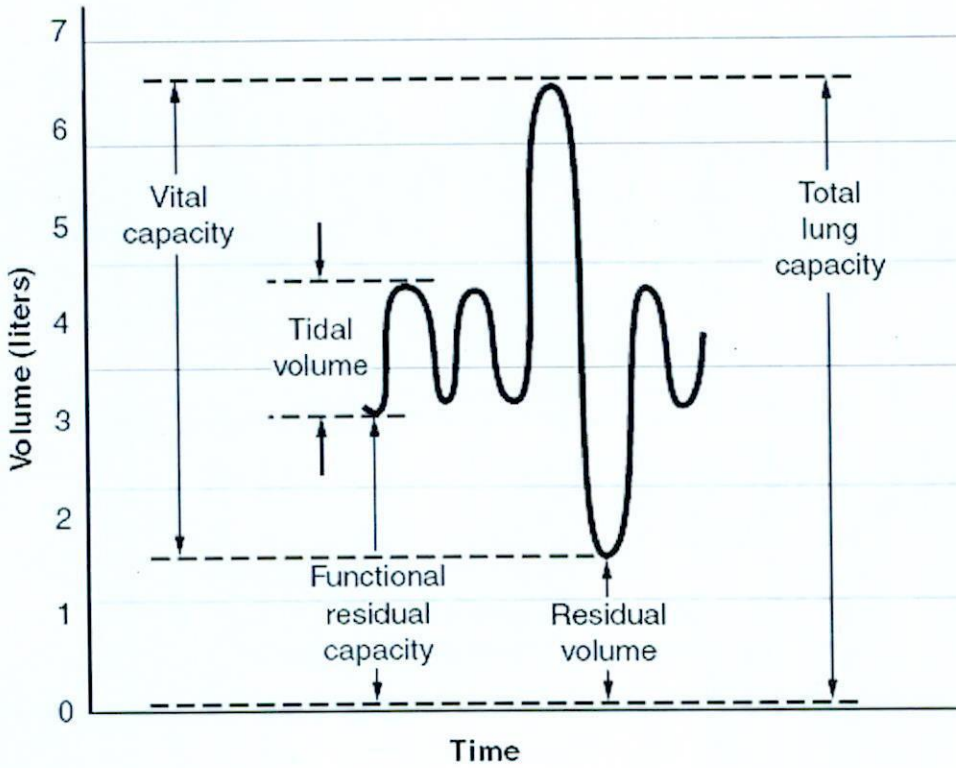
1. Akciğer volümü: Hava boşluklarında bulunan gaz miktarıdır. Bunlar;

a) Tidal volüm (V_T): Sakin solunum sırasında akciğerlere giren veya çıkan hava hacmidir.

b) İnspiratuvar yedek volüm (IRV): Sakin solunum sırasında inspirasyon tamamlandıktan sonra derin inspirasyonla alınan hava volümüdür.

c) Ekspiratuvar yedek volüm (ERV): Sakin solunum sırasında ekspirasyon tamamlandıktan sonra tam bir ekspirasyonla atılan maksimum hava volümüdür.

d) Rezidüel volüm (RV): Maksimum bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava volümüdür.



Şekil 12: Akciğer hacimlerinin grafikte gösterilmesi

2. Akciğer kapasitesi: En az iki volüm değeri toplamıdır. Bunlar;

a) Total akciğer kapasitesi (TLC): Derin inspirasyondan sonra akciğerlerde bulunan hava miktarıdır. Tüm volümlerin toplamından oluşur ($RV+ERV+V_T+IRV$).

b) İnspiratuvar kapasite (IC): Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra maksimum inspirasyonla alınan hava hacmidir. ($VT + IRV$)

c) Vital kapasite (VC): Derin bir inspirasyondan sonra tam bir ekspirasyonla çıkartılan (ekspiratuvar VC), maksimal ekspirasyondan sonra tam bir inspirasyon ile akciğerlere alınan (inspiratuvar VC) hava volümüdür. ($VT + IRV + ERV$)

Maksimum ekspirasyon ;

- yavaş ve zorlanmadan yapılırsa statik volüm olarak yavaş vital kapasite (SVC),
- zorlu yapılırsa dinamik volüm olarak zorlu vital kapasite (FVC) adını alır.
- Sağlıklı kişilerde; $SVC = FVC$ 'dir.

d) Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Normal bir ekspirasyonun sonunda akciğerlerde bulunan hava volümüdür ($RV + ERV$).

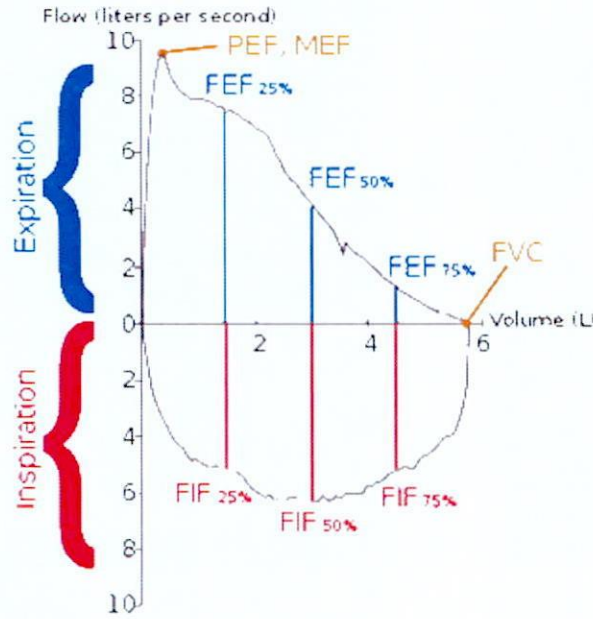
e) Zorlu vital kapasite (FVC): Tam bir inspirasyondan sonra zorlu ve hızlı ekspirasyonla atılan hava volümüdür. VC'den farkı manevranın çok hızlı yapılmasıdır. Restriktif hastalıklarda azalır.

f) Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV_1): FVC manevrasının başlangıcından itibaren zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan hava volümüdür. Bu değer volüm olarak ifade ediliyorsa da aslında bir saniyedeki akım hızını (volüm/zaman) ifade eder yani hızı gösterir.

g) Tiffeneau oranı (FEV_1 / FVC): Solunumsal bozukluğun tipini (obstrüktif veya restriktif) belirlemede önemlidir. Genç, sağlıklı kişilerde bu oran % 75'in üzerindedir. Akciğerin elastik yapısındaki değişikliklere bağlı olarak yaşlılarda bu oran % 65-70'e kadar düşebilir. Obstrüksiyonda FEV_1 , FVC den daha fazla azalma gösterdiğinden dolayı oran genellikle < %70 iken, restriksiyonda her iki parametrede aynı oranlarda azaldığından oran normal kalır.

h) Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (MMEFR, FEF 25-75%): Zorlu ekspirasyon manevrasının ortasındaki, FVC'nin % 25 ile % 75'i arasındaki akım hızıdır. Orta ve küçük havayollarından gelen akımı yansıtır. Uyumlu klinik durumda; % FEF 25-75, beklenen değer % 60'ından azsa ve FEV_1 / FVC oranı düşükse, hava yolu obstrüksiyonu düşünülebilir.

i) Tepe ekspirtuar akım (PEF) : PEF, hem pikflovmetre hem de akım - volüm eğrisinden hesaplanabilir. Maksimal inspirasyon sonrası hızlı yapılan ekspirasyonda (güç uygulanmaksızın) değerlendirilir. Büyük hava yollarındaki obstrüksiyonu yansıtır ve eforla büyük değişkenlik gösterir. Sıklıkla astım alevlenmelerinde hava yolu obstrüksiyonunun derecesinin bir indeksi olarak kullanılır. Özellikle astımlı olguların evde takibinde önemlidir; gri zon (PEF % 80-100) tedaviye aynen devam önerilirken, sarı zon (PEF % 50-80) atak başlangıcı olabilir ve kırmızı zon (PEF < %50) acil tedavi gerekebilir.



Şekil 13: Akciğer kapasitelerinin grafikte gösterilmesi

3.2.5. Destek:

Bu araştırma Türk Pediatri Kurumu tarafından desteklenmiştir.

3.2.6. Etik Kurul Onayı:

Bu araştırma İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.01.2011 tarih ve 01 sayılı kararı ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.2.7. İstatiksel değerlendirme:

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi ve nitel verilerin karşılaştırmalarında χ^2 (ki-kare) testi uygulanmıştır. Sonuçlarda anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubuna Diabetes Mellitus tanılı 82 hasta, kontrol grubuna ise sağlıklı 26 kişi alındı. Yaş ortalaması çalışma grubunda $13,62 \pm 3,33$ yıl, kontrol grubunda ise $12,5 \pm 2,78$ yıl olup anlamlı bir fark yoktu ($p=0,23$). Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında da anlamlı farklılık gözlenmemiştir (tablo 11).

Tablo 11: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyet karşılaştırması

		DM Grubu	Kontrol Grubu	
Yaş	Ort±SS	13,62 ± 3,33	12,5 ± 2,78	
	Median (min-max)	14 (7-18)	13 (7-16)	t:1,56 p=0,123
Cinsiyet	Erkek	39 (47,60%)	16 (61,50%)	$\chi^2:1,54$
	Kız	43 (52,40%)	10 (38,50%)	p=0,214

4.1. Çalışma grubunun özellikleri:

Çalışma grubu, 39'u (% 47,6) erkek, 43'ü (% 52,4) kız olmak üzere toplam 82 hastadan oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların 7'si (% 8,5) tip 2 DM iken 75'i (% 91,5) tip 1 DM tanılı idi. Tüm diyabetlilerde ortalama hastalık süresi $4,76 \pm 3,85$ yıl (aralık: 1-15 yıl) idi. Hastaların tanı süreleri 53'ünde (% 64,6) 5 yıldan az, 19'unda (% 23,2) 5-10 yıl arası, 10'unda (% 12,2) 10 yıldan fazla idi. Hastaların 17'sinde (% 20,7) ailesel risk (diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı gibi) mevcuttu. Diyabet hastalarının yıl içerisinde geçirdikleri solunum yolu enfeksiyonu sıklığı sorgulandığında üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı ortalama olarak $2,05 \pm 1,51$ iken, hastaların alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmediği saptandı.

Hastaların antropometrik ölçümlerinden vücut kitle indeksi, 2006 yılında Neyzi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Türk çocuklarının güncelleştirilmiş yerel referans değerlerine (139, 140), bel çevresi ölçümleri ise 2007'de Kayseride yapılan 7-17 yaş arasında Türk çocuklarının bel çevresi persentil eğrisini oluşturan çalışmaya (142) göre değerlendirildi. Hastaların VKİ persentil dağılımlarına göre 63'ü (% 76,8) normal aralıktadır.

iken, 10'u (% 12,2) obez, 5'i (% 6,1) zayıf, 4'ü (% 4,9) fazla kilolu olarak değerlendirildi. Ortalama VKİ $20,63 \pm 4,33$ olarak hesaplandı. Ortalama bel çevresi ölçümü ise $72,48 \pm 13,14$ cm idi.

Çalışma grubu hastalarının ortalama serum D vitamini düzeyi $49,47 \pm 35,96$ ng/ml olarak saptandı (aralık: 0-150 ng/ml). Hastalar yarı yarıya serum D vitamini düzeyi yeterli (> 40 ng/ml) ve yetersiz (< 40 ng/ml) kabul edilen iki alt gruptan oluşmaktaydı. Hastaların 5'inde (% 6,1) ağır D vitamini yetersizliği, 13'ünde (% 15,9) marjinal D vitamini yetersizliği, 23'ünde (% 28) gizli D vitamini yetersizliği saptanmıştı.

Diyabet hastalarının glisemik kontrol durumlarını yansıtmaları açısından HbA1c seviyeleri belirlendi. Hastaların 44'ü (% 54,3) iyi kontrollü, 26'sı (% 32,1) orta kontrollü, 11'i (% 13,6) kötü kontrollü idi. Ortalama HbA1c değeri ise $8,66 \pm 2,15$ (aralık: 6-16) olarak bulundu.

Tablo 12: Çalışma grubunun genel özellikleri - 1

	DM Grubu			
	Ort $\pm$ SS	Median	Min.	Max.
Yaş	$13,62 \pm 3,33$	14,00	7,00	18,00
Hastalık Süresi	$4,76 \pm 3,85$	4,00	1,00	15,00
ÜSYE	$2,05 \pm 1,51$	2,00	0,00	7,00
ASYE	0 ± 0	0,00	0,00	0,00
BMI	$20,63 \pm 4,33$	20,30	13,00	38,10
Bel Çevresi	$72,48 \pm 13,14$	71,00	48,00	105,00
D-Vit Düzeyi	$49,47 \pm 35,96$	39,45	0,00	150,00
HbA1c	$8,66 \pm 2,15$	8,10	6,00	16,00

Tablo 13: Çalışma grubunun genel özellikleri - 2

		n	%
Cinsiyet	Erkek	39	47,6
	Kız	43	52,4
Hastalık Tipi	Tip II DM	7	8,5
	Tip I DM	75	91,5
Hastalık Süresi	< 5 Yıl	53	64,6
	5-10 Yıl	19	23,2
	> 10 Yıl	10	12,2
Ailesel Risk	Ailesel Risk (-)	65	79,3
	Ailesel Risk (+)	17	20,7
BMI	< 5th Zayıf	5	6,1
	5-85th Normal	63	76,8
	85-95th Fazla Kilolu	4	4,9
	> 95th Obez	10	12,2
D-Vit Düzeyi	< 40 ng/mL	41	50
	> 40 ng/mL	41	50
D-Vit Düzeyi	< 10 ng/mL Ağır D vit. yetersizliği	5	6,1
	10-20 ng/mL Marjinal D vit. yetersizliği	13	15,9
	20-40 ng/mL Gizli D vit. yetersizliği	23	28
	40-120 ng/mL Normal	41	50
HbA1c	% 6-8 HbA1c	44	54,3
	% 8-11 HbA1c	26	32,1
	% 12 HbA1c	11	13,6

Tablo 14: Çalışma grubunun solunum fonksiyon testi parametreleri

DM Grubu				
	Ort±SS	Median	Min.	Max.
FEV1	102,05±10,85	102,00	77,00	123,00
FVC	96,73±10,42	98,00	70,00	121,00
FEV1/FVC	103,83±6,77	104,00	79,00	116,00
PEF	96,09±17,04	94,50	53,00	140,00
MEF25-75	102,18±23,68	100,50	52,00	166,00

4.2. Kontrol grubunun özellikleri:

Kontrol grubu 16'sı (% 61,50) erkek, 10'u (% 38,50) kız olmak üzere 26 kişiden oluşmaktaydı. Ortalama yaş $12,5 \pm 2,78$ yıl idi. Ortalama VKİ $20,74 \pm 4,47$ idi.

Tablo 15: Kontrol grubunun genel özellikleri

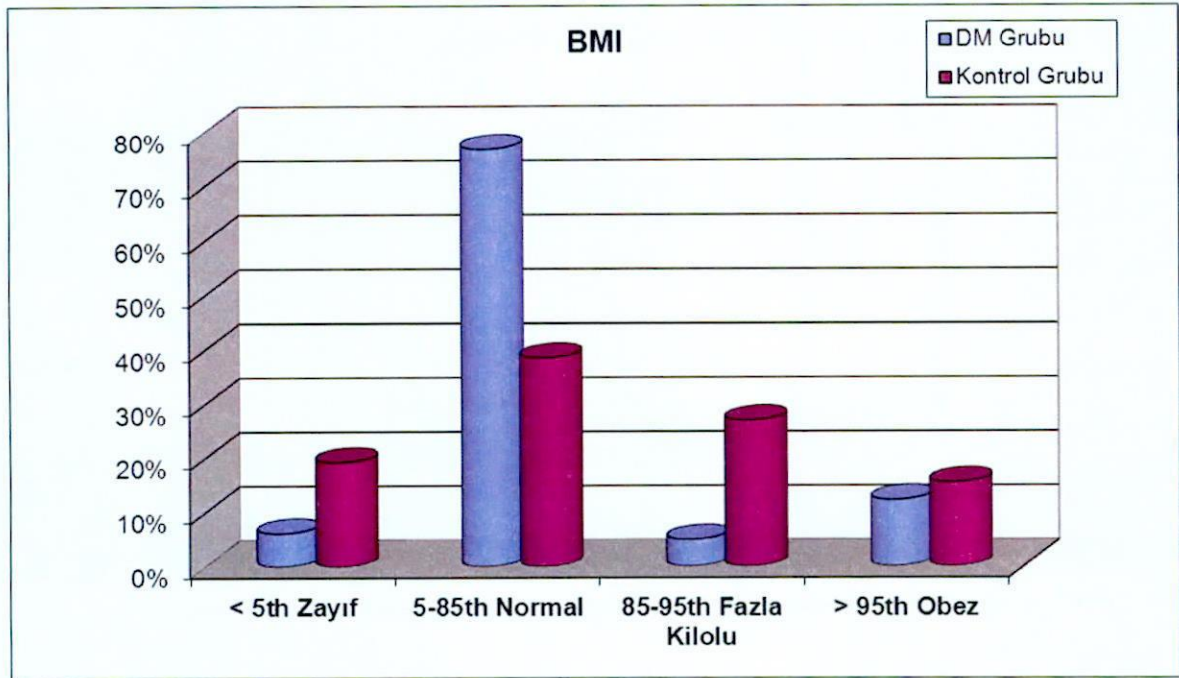
Kontrol Grubu				
	Ort±SS	Median	Min.	Max.
Yaş	12,5±2,78	13,00	7,00	16,00
BMI	20,74±4,47	21,80	12,20	27,90
FEV1	108,38±8,44	109,00	90,00	125,00
FVC	101,35±10,74	103,50	77,00	120,00
FEV1/FVC	104,65±6,47	105,50	92,00	116,00
PEF	86,54±17,29	80,50	62,00	127,00

4.3. Çalışma ve kontrol grubunun VKİ dağılımları karşılaştırması:

DM ve kontrol gruplarının VKİ dağılımları arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). DM hastalarının % 76,8'i ($n=63$) normal aralıkta iken, kontrol grubunda bu oran % 38,5 ($n=10$) olarak saptanmıştır. VKİ dağılımlarına bakıldığında zayıf olanlar kontrol grubunda %19,2 ($n=5$) iken, DM'de % 6,1 ($n=5$), fazla kilolu olanlar kontrolde % 26,9 ($n=7$), DM'de % 4,9 ($n=4$), obez olanlar kontrolde %15,4 ($n=4$), DM'de % 12,2 ($n=10$) olarak saptanmıştır.

Tablo 16: DM ve kontrol grubunun VKİ dağılımları karşılaştırması

	DM Grubu		Kontrol Grubu		
	< 5th Zayıf	5 6,10%	5 19,20%		
	5-85th Normal	63 76,80%	10 38,50%		
	85-95th Fazla Kilolu	4 4,90%	7 26,90%	$\chi^2:17,55$	
BMI	> 95th Obez	10 12,20%	4 15,40%	$p=0,001$	



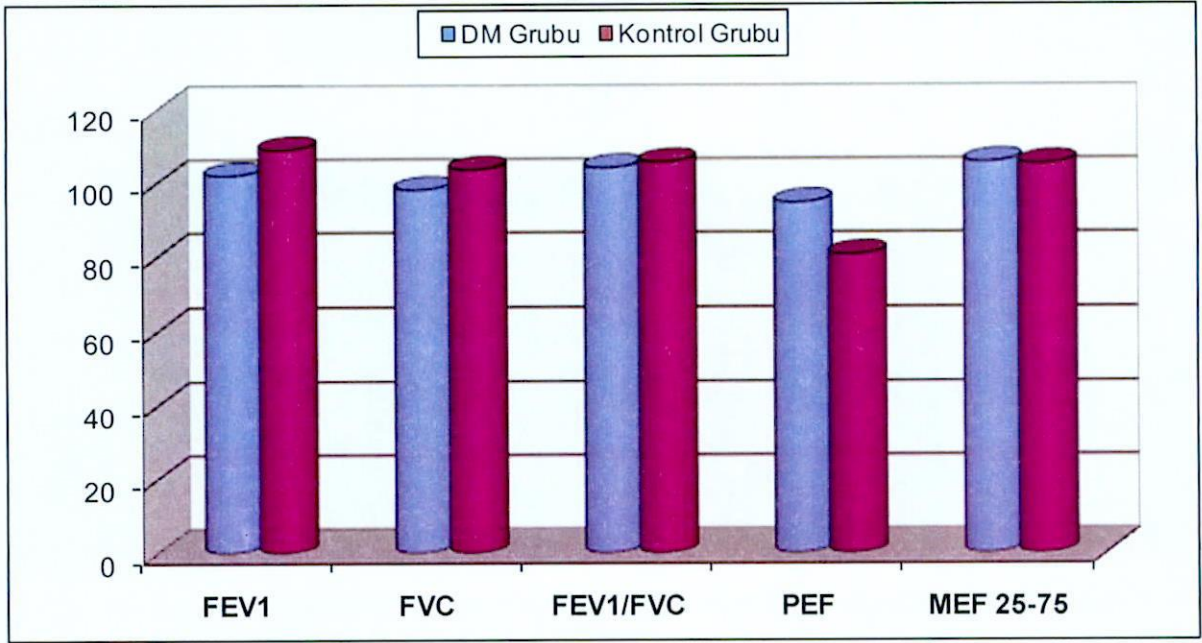
Grafik 1: DM ve kontrol grubunun VKİ dağılımları karşılaştırması

4.4. Çalışma ve kontrol grubu solunum fonksiyon testleri karşılaştırması:

Kontrol grubunun FEV1 değerleri ortalaması ($108,38 \pm 8,44$), DM grubundan ($102,05 \pm 10,85$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Yine kontrol grubunda FVC ortalaması ($101,35 \pm 10,72$) DM grubundan ($96,73 \pm 10,42$) yüksek saptanmış fakat istatistiksel anlamlılık açısından sınırdadır kalmıştır ($p=0,053$). DM ve kontrol gruplarının FEV1/FVC ($p=0,585$) ve MEF 25-75 değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,469$). Buna rağmen kontrol grubunun PEF değerleri ortalaması ($86,54 \pm 17,29$) DM grubuna göre ($96,08 \pm 17,04$) daha düşük bulunmuştur ($p=0,015$).

Tablo 17: Çalışma ve kontrol gruplarının SFT parametreleri karşılaştırması

		DM Grubu	Kontrol Grubu	t	p
FEV1	Ort±SS	102,05±10,85	108,38±8,44	-2,73	0,008
	Median (min-max)	102 (77-123)	109 (90-125)		
FVC	Ort±SS	96,73±10,42	101,35±10,74	-1,95	0,053
	Median (min-max)	98 (70-121)	103,50 (77-120)		
FEV1/FVC	Ort±SS	103,83±6,77	104,65±6,47	-0,55	0,585
	Median (min-max)	104 (79-116)	105,50 (92-116)		
PEF	Ort±SS	96,09±17,04	86,54±17,29	2,48	0,015
	Median (min-max)	94,5 (53-140)	80,5 (62-127)		
MEF 25-75	Ort±SS	102,18±23,68	105,85±17,55	-0,73	0,469
	Median (min-max)	100,5 (52-166)	105 (72-144)		



Grafik 2: Çalışma ve kontrol gruplarının SFT parametreleri karşılaştırması

4.5. D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların özelliklerinin karşılaştırılması:

D-Vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz gruplarının yaş ortalamaları ($p=0,717$) ve cinsiyet dağılımları ($p=0,825$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 18: D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırması

		D-Vitamini Düzeyi			
		< 40 ng/mL		> 40 ng/mL	
Yaş	Erkek	20	48,80%	19	46,30%
	Kız	21	51,20%	22	53,70%
		t: 0,36 p=0,717			
		$\chi^2:0,05$			
		p=0,825			

D-Vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların ortalama VKİ, bel çevresi ölçümleri, tanı süreleri ve yıl içinde geçirilen ÜSYE sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla; $p=0,716$, $p=0,742$, $p=0,570$, $p=0,078$).

Tablo 19: D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması

D-Vitamini Düzeyi				
	<40 ng/mL n:41	>40 ng/mL n:41	t	p
Hastalık Süresi	4,51±3,33	5±4,34	-0,57	0,570
ÜSYE	2,34±1,64	1,76±1,32	1,78	0,078
BMI	20,45±3,51	20,81±5,06	-0,37	0,716
Bel Çevresi	72±12,87	72,96±13,54	-0,33	0,742
HbA1c	9,17±2,05	8,16±2,16	2,17	0,033

4.6. D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların SFT bileşenleri karşılaştırması:

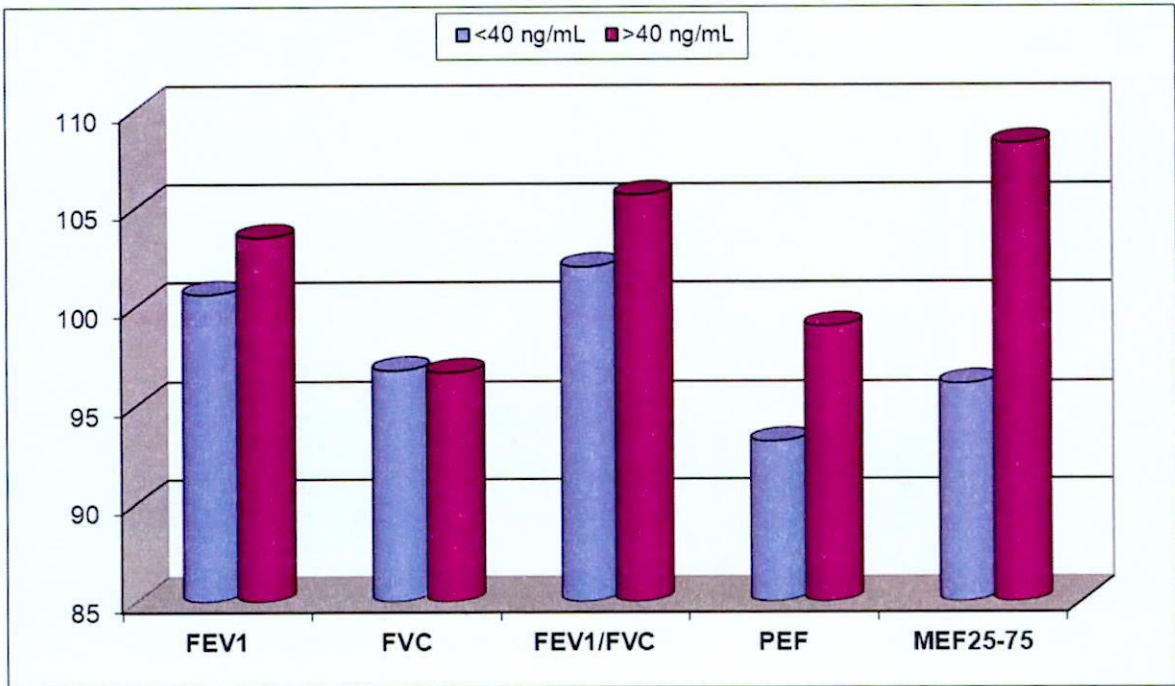
D-Vitamini düzeyi yeterli olan grubun ortalama FEV1/FVC değeri ($105,66 \pm 5,64$), yetersiz olan gruptan ($102 \pm 7,35$) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,013$).

D-Vitamini düzeyi yeterli olan grubun ortalama MEF 25-75 değeri ($108,27 \pm 25,46$), yetersiz olan gruptan ($96,1 \pm 20,29$) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,019$).

Gruplarının ortalama FEV1, FVC, PEF değerleri karşılaştırmasında ise farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,232$, $p=0,966$, $p=0,122$).

Tablo 20: D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların SFT bileşenlerinin karşılaştırması

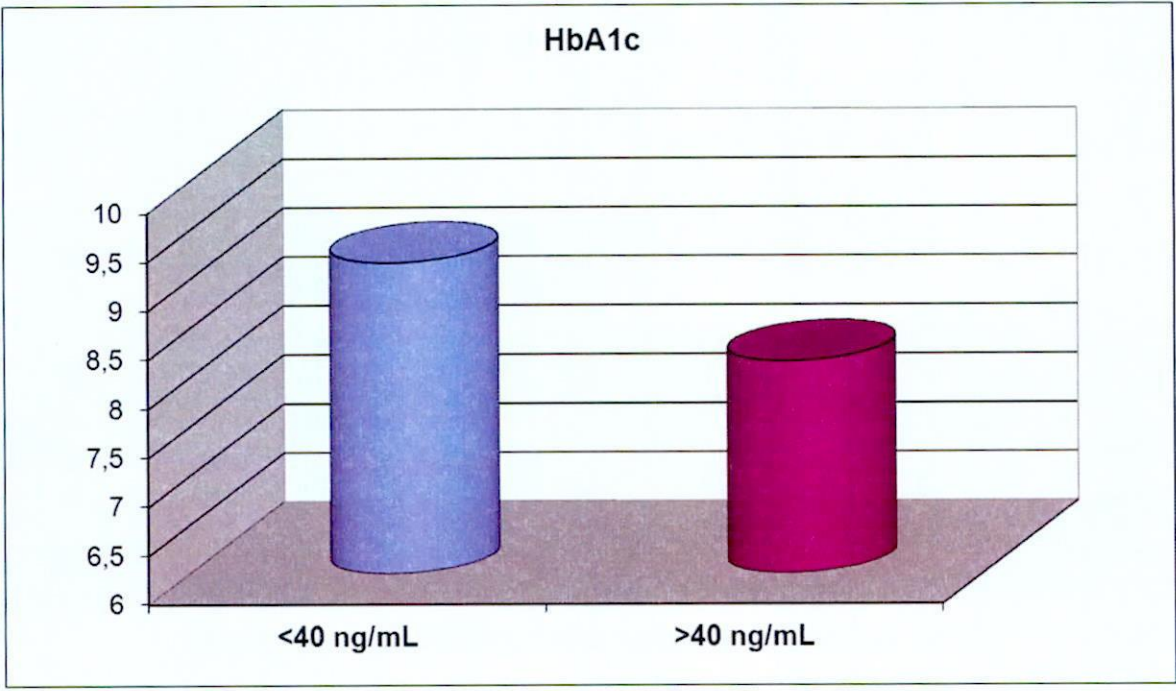
D-Vitamini Düzeyi				
	< 40 ng/mL n:41	> 40ng/mL n:41	t	p
FEV1	100,61±10,68	103,49±10,96	-1,21	0,232
FVC	96,78±10,31	96,68±10,66	0,04	0,966
FEV1/FVC	102±7,35	105,66±5,64	-2,53	0,013
PEF	93,17±14,84	99±18,72	-1,56	0,122
MEF25-75	96,1±20,29	108,27±25,46	-2,39	0,019



Grafik 3: D vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz olan grupların SFT bileşenlerinin karşılaştırması

4.7. D vitamini yeterli ve yetersiz olan grupların HbA1c değerlerinin karşılaştırılması:

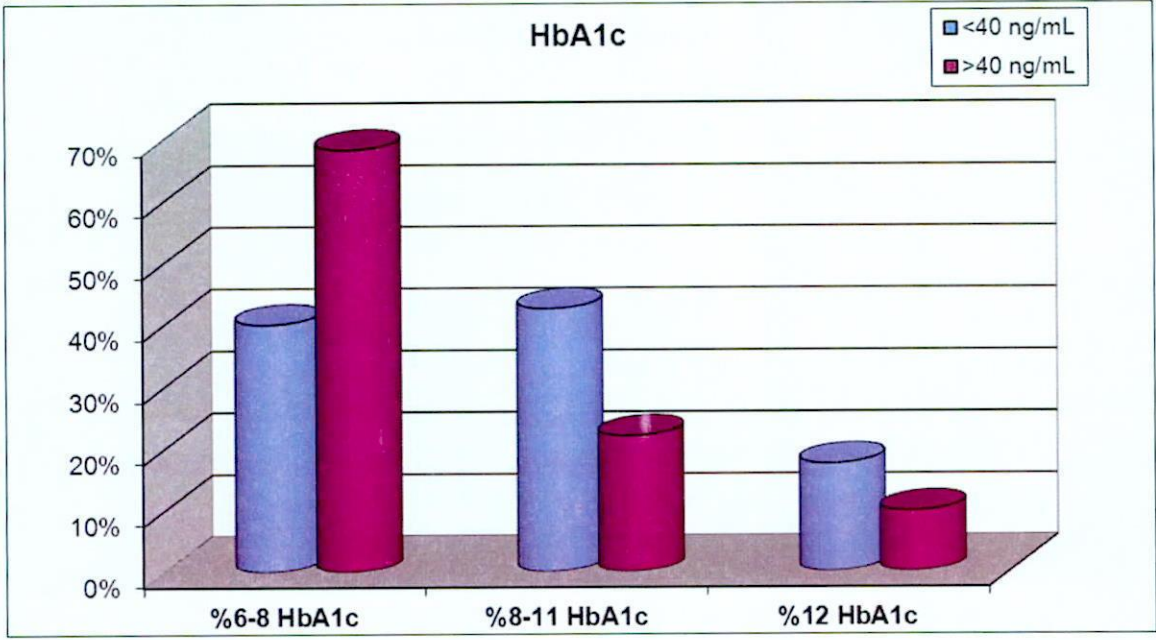
D-Vitamini düzeyi yeterli olan grubunun ortalama HbA1c değeri ($8,16 \pm 2,16$) yetersiz olan gruba göre ($9,17 \pm 2,05$) düşük bulunmuştur ($p=0,033$).



Grafik 4: D vitamini yeterli ve yetersiz olan grupların ortalama HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

D-Vitamini düzeyi yeterli olan grupta iyi kontrollü olanların varlığı (HbA1c % 6-8); % 68,30 (n=28) iken, yetersiz olan grupta % 40 (n=16) saptanmış ve bu sonuç anlamlı bulunmuştur (p=0,038).

D-Vitamini düzeyi yeterli olan grupta kötü kontrollü olanların varlığı (HbA1c > %12); % 9,8 (n=4) iken, yetersiz olan grupta % 17,5 (n=7) saptanmış ve bu sonuç anlamlı bulunmuştur (p=0,038).



Grafik 5: D vitamini yeterli ve yetersiz olan grupların HbA1c dağılımlarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Giderek artış gösteren insidans ve prevelansı olan diyabet hastalığının korunma ve yönetiminde acil aydınlatıcı yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Hem tip 1 ve hem tip 2 diyabetin modifiye edilir risk faktörlerinin araştırılması ve tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır. İşte son yıllarda bu verilerden yola çıkarak D vitamininin diyabette etkinliğini gösteren pek çok hayvan ve insan çalışmaları yapılmaktadır (7-12).

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Polikliniği'ne kontrol için gelen 6-18 yaş arasındaki diabetes mellitus tanımlı hastalar ve kontrol grubu olarak seçilen yine aynı yaş aralığında sağlıklı çocuklar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan çocukların dağılımlarında cinsiyet ve yaş bakımından anlamlı fark olmaması çalışma ve kontrol grubunun homojen olduğunu gösteriyordu (Tablo 10).

Antropometrik ölçümler açısından vakaların vücut kitle indeksleri 2006 yılında Neyzi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki Türk çocuklarının antropometrik değerlendirilmesinde güncelleştirilmiş yerel referans değerlerine (139, 140) göre belirlendi. VKİ programlarında 5. ve 85. persantiller arası normal, 85. ve 95. persantiller arası obezite açısından riskli ve 95. persantil ve üzerinde ise obez olarak kabul edildi.

Çalışma grubunda ortalama VKİ $20,63 \pm 4,33$ iken kontrol grubunda ortalama VKİ $20,74 \pm 4,47$ olarak hesaplandı. DM ve kontrol gruplarının VKİ ortalama değerleri arasında fark saptanmazken ilginç olarak persentil dağılımlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). DM hastalarının % 76,8'i ($n=63$) normal aralıkta iken, kontrol grubunda bu oran % 38,5 ($n=10$) olarak saptanmıştır (Tablo 15). Çalışma grubunda VKİ ölçümlerinin normal alanda yoğunlaşması, kontrol grubunda ise zayıf, fazla kilolu, obez olan vakaların göreceli olarak daha fazla olması diyabet hastalarının rutin kontrollere daha sık gelmeleri nedeniyle beslenme biçimlerinin sürekli doktor gözetiminde olması ile açıklanabilir.

5.1. Diabetes mellitus ve D vitamini arasındaki ilişki:

Çalışmamızda vaka grubundaki hastaların ortalama serum D vitamini düzeyi $49,47 \pm 35,96$ ng/ml olarak saptandı (aralık: 0-150 ng/ml). Hastalar yarı yarıya serum D vitamini düzeyi yeterli (> 40 ng/ml) ve yetersiz (< 40 ng/ml) kabul edilen iki alt gruptan oluşmaktaydı. Hastaların 5'inde (% 6,1) ağır D vitamini yetersizliği, 13'ünde (% 15,9) marjinal D vitamini yetersizliği, 23'ünde (% 28) gizli D vitamini yetersizliği saptanmıştır (tablo 12).

2011 yılında Türkiye'de tip 1 diabetes mellitus tanılı 120 çocuk ve adölesan hasta (55 kız, 65 erkek) D vitamini eksikliği açısından incelendi (143). Serum 25(OH)D, PTH, ALP, HbA1c seviyeleri belirlendi. Hastaların D vitamini seviyeleri American Academy of Pediatrics (AAP)/LWEPS'nin önerileri (ciddi eksiklik < 5 ng/ml, eksiklik 5-15 ng/ml, yetersizlik 15-20 ng/mL, yeterlilik 20-100 ng/mL) doğrultusunda sınıflandırıldı. D vitamini yetersizliği (< 20 ng/ml) % 38 olarak saptandı. Kocaeli bölgesinde sağlıklı adolesanlarda D vitamini yetersizliği % 65 gibi yüksek bir oranda iken ilginç olarak tip 1 diyabetli grupta bu oran daha düşük tespit edildi (144). Tip 1 diyabet hastalarında D vitamini yetersizliğini % 15'ten % 90,6'ya kadar değişen oranlarda bildiren yayınlar mevcuttur (144-149). Kocaeli'nde yapılan çalışmada, Svoren ve ark. (146) ve Tunç ve ark. (148)'nin çalışmalarına benzer şekilde tip 1 diyabette D vitamini eksikliği (< 15 ng/ml) prevalansı % 21,7 olarak saptanmıştır. D vit seviyesi 20 ng/ml altındaki grupta ise yüksek olan gruba göre daha yüksek PTH seviyeleri ölçülmüştür ($p < 0.05$). D vitamini seviyesi ile günlük insülin gereksinimi veya HbA1c seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Başka birçok çalışmada sağlıklı kontrol grupla karşılaştırıldığında tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda çok daha belirgin düzeyde D vitamini yetersizliği saptanmıştır (151-153). D vitamini yetersizliği ve tip 2 diyabetin her ikisinin de aynı risk faktörlerini (Afrikalı-Amerikalı, Asya veya Latin Amerika etnisite, yaş, yağ dokusu fazlalığı ve güneş ışığına yetersiz maruziyetle ilişkili fiziksel aktivite gibi) paylaşması bu birlikteliğin tesadüfi olarak açıklanamayacağını göstermektedir (154, 155). Glükoz ve insülin salınımındaki mevsimsel farklılık 25(OH)D'nin mevsimsel değişimiyle paralellik göstermektedir (156).

Geçtiğimiz yıllarda D vitamini desteğinin tip 1 diyabet gelişimini azalttığına ve hastalarda prognozunu olumlu etkilediğine dair birçok çalışma yayınlanmıştır (157, 158). Erişkin hastalarda (159-162) ve çocuklarda (163, 164) D vitamininin insülin duyarlılığını

arttırdığı konusunda çok sayıda yayın bildirilmektedir. Ayrıca günde 4000 IU D vitamini uygulamasının metabolik kontrol üzerine olumlu etkisi olduğu da yayınlanmıştır (165).

D vitamininin hem tip 1 diyabetin immünomodülasyonu hem tip 2 diyabetin beta hücre hasarı ve insülin direnci gibi patogeneizde etkili rol oynadığı düşünülmektedir (157, 166). Bu ilişkinin mekanizması ise henüz tam olarak bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda diyabet hastalarının glisemik kontrol durumlarını yansıtmaları açısından HbA1c seviyeleri belirlendi. Hastaların 44'ü (% 54,3) iyi kontrollü, 26'sı (% 32,1) orta kontrollü, 11'i (% 13,6) kötü kontrollü idi. Ortalama HbA1c değeri ise $8,66 \pm 2,15$ (aralık: 6-16) olarak bulundu (grafik 5).

Bizim çalışmamızda D-Vitamini düzeyi yeterli olan grubunun ortalama HbA1c değeri ($8,16 \pm 2,16$) yetersiz olan gruba göre ($9,17 \pm 2,05$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,033$).

D-Vitamini düzeyi yeterli olan grupta iyi kontrollü olanların varlığı (HbA1c %6-8)); % 68,30 (n=28) iken, yetersiz olan grupta % 40 (n=16) saptanmış ve bu değerler anlamlı bulunmuştur ($p=0,038$).

D-Vitamini düzeyi yeterli olan grupta kötü kontrollü olanların varlığı (HbA1c > %12) % 9,8 (n=4) iken, yetersiz olan grupta % 17,5 (n=7) saptanmış ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,038$).

Pittas ve ark. D vitamininin glukoz homeostazına olan etkisini kanıtlayan mekanizmayı şu şekilde açıklamaktadır (156). Pankreas beta hücreleri ve iskelet kasları üzerinde 25(OH)D'nin 1,25 (OH)2D'ye çevrilmesini katalizleyen 1-alfa hidroksilaz enzim ekspresyonunda etkili D vitamini reseptörleri vardır (167-170). 1,25(OH)2D doğrudan insan insülin reseptör gen transkripsiyonu ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptörünü (PPAR-&) aktive ederek insülin reseptör ekspresyonunu uyarır ve in vitro ortamda insülin bağımlı glukoz transportunu hızlandırır (171-173). D vitamini hedef dokulara otokrin ve parakrin endokrin mekanizmayla etkisini gösterir. Yaşla beraber periferde insülin duyarlılığını belirleyen temel dokular olan iskelet kası ve yağ dokusu üzerinde VDR ekspresyonu azalır ve insülin direnci oluşumuna neden olur (174-177). Ayrıca diğer bir mekanizma da intrasellüler kalsiyum aracılığıyla olan etkisidir (178). D vitamini yetersizliği PTH artışına, bu da intrasellüler kalsiyum artışına neden olur. Intrasellüler

kalsiyum artışının ise, glikojen sentaz defosforilasyonu ve GLUT-4 gibi postreseptör insulin bağlanma işlevini olumsuz etkilediği bilinmektedir (179, 180).

D vitamini seviyesi ile diyabet olmayan bireylerde OGTT sonuçları (bozulmuş glukoz toleransı), Homo IR ölçümleri (insulin direnci) ve diabetes mellitus tanılı hastalarda HbA1c değerleri gibi birçok faktörle ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmış, sonuçlarda ise bazı etnik kökende VDR ekspresyonuna bağlı olarak değişiklik gösteren istatistiksel farklılıklara rastlanmıştır. Örneğin 25(OH)D ile HomoIR veya HbA1c değerleri incelendiğinde Afrika kökenli Amerikalılarda belirgin bir ilişki gözlenmezken, Latin-Amerikalılarda çok kuvvetli bir ilişki dikkati çekmektedir (181).

Hyppönen ve ark. 1996 yılında Finlandiya'da doğum yapan 12,055 gebe kadını kapsayan bir kohort çalışmasında birinci yıl sonunda izlemi devam eden 10,821 çocuktan 84'ünün tip 1 diabetes mellitus tanısı aldığını göstermişlerdir. D vitamini desteği alan grupta hastalık gelişme riski yılda 24-33/100,000 iken almayan grupta risk yılda 204/100,000 olarak saptanmıştır (157).

Diyabet kardiyovasküler hastalık, renal yetersizlik ve periferik nöropati gibi önemli komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. Diyalize giren hastalarda kardiyovasküler mortalite riski normal popülasyona oranla 10-20 kat artmış olarak saptanmıştır. Bu hastalarda gelişen hipertansiyonun bir nedeninin de böbreklerden azalmış kalsitriol sentezine bağlı olabileceği düşünülmektedir. D vitamini yetersizliği, renin anjiotensin sistemini indükleyerek hipertansiyona yol açmaktadır. Bu hastalara 1-alfa vitamin D ve vitamin D analogu parikalsitriol verildiğinde kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranının azaldığı izlenmektedir (2, 3).

Zhang ve ark. diabetik nefropatili sıçanlar üzerinde yaptıkları araştırmada D vitamininin böbrekler üzerinde koruyucu fonksiyon üstlendiğini belirtmişlerdir (182). Chonchol ve Scragg ise 14,679 NHANES III katılımcısına uyguladığı bir çalışmada GFR değeri azalmış bireylerde D vitamini seviyesini normal popülasyona göre azalmış olarak saptamış ve D vitamini seviyesi yüksek bireylerde daha düşük HOMA IR (insulin direnci) oranları bildirmişlerdir (183).

Diyabetik nöropati ile D vitamini arasında da anlamlı ilişki bulunduğunu bildiren çalışmalar vardır (184). Tip 2 diyabetli 51 hasta üzerinde (37'si kadın) yapılan bir çalışmada hastaların ağrı, yanma, karıncalanma ve hassasiyet gibi nöropatik şikayetleri sorgulandı. Ağrı hissi McGill ağrı anketi gibi görsel bir skalada yorumlandı. D vitamini

seviyesi düşük olanlarda ağrı skoru daha yüksek saptandı ve kolekalsiferol replasmanı ile bu skorlarmada anlamlı düşüşler tespit edildi.

5.2. Diabetes mellitus ve akciğer arasındaki ilişki:

Bizim çalışmamızda kontrol grubunun FEV1 değerleri ortalaması ($108,38 \pm 8,44$), DM grubundan ($102,05 \pm 10,85$) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Yine kontrol grubunda FVC ortalaması ($101,35 \pm 10,72$) DM grubundan ($96,73 \pm 10,42$) yüksek saptanmış fakat istatistiksel anlamlılık açısından sınırda kalmıştır ($p=0,053$). DM ve kontrol gruplarının FEV1/FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,585$). Buna karşılık kontrol grubunun PEF değerleri ortalaması ($86,54 \pm 17,29$) DM grubundan ($96,08 \pm 17,04$) daha düşük bulunmuştur ($p=0,015$) (tablo 16).

Diabetes mellitus birçok organ ve sistemi etkileyen bir sendromdur. Göz, böbrek, sinir sistemi, gastrointestinal, kardiovasküler sistem üzerine etkileri ve bunların patofizyolojisi oldukça iyi aydınlatılmıştır. Ancak diabetes mellitusun solunum sistemi üzerine olan etkileri hakkında bilinenler fazla değildir (185). Diabetik insan ve hayvan çalışmalarında pnömositlerde anormallikler, siliyaz bronşioler epitelyal hücrelerde, alveol duvarındaki kollajen ve elastinde yapısal değişiklikler, konnektif doku değişiklikleri gösterilmiştir (186, 187).

Teorik olarak diyabet hastalarında akciğer etkilenimini açıklayan bazı patolojik değişikliklerden söz edilmektedir. Diabetes mellitusun; akciğer elastisitesinde azalmaya, bazal membran kalınlaşmasına ve nöropatiye neden olarak akciğer fonksiyonlarını kısmen etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Diyabetik hastalarda bulunan hücresel ve humoral immunité defektleri nedeniyle de akut ve kronik akciğer enfeksiyonları sık görülmektedir. Diabetes mellitus'de akciğer fonksiyonlarında azalma oluşmasının patofizyolojisi henüz netlik kazanmış değildir fakat akciğerde bazal lamina kalınlaşması ve fibrozisi içeren bir takım histopatolojik değişimlerden söz edilmektedir. Biyokimyasal değişikliğin pulmoner doku yapısına etkisi alveol epiteli bazal laminasını kapsamakta ve akciğerde spesifik tipte bir nodüler fibroza neden olmaktadır (188, 189).

Diabetes mellitus hastalarında akciğer fonksiyonlarında bozulmanın, akciğerde özellikle kollajen ve elastin olmak üzere bağ dokusundaki kimyasal değişikliklerin sonucu olduğu kadar kronik hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonuna ve mikroangiopatiye bağlı olduğuna inanılmaktadır (190, 191). Bu

değişikliklerden kaynaklanan fonksiyonel anormallikler klinik olarak akciğerde elastik rekoil, akciğer volümü ve pulmoner CO difüzyon kapasitesinde azalma olarak karşımıza çıkmaktadır (125). Bir başka çalışmada ise otonomik ve frenik nöropatinin, bronş reaktivitesinde değişikliğe ve solunum kaslarında duyarsızlığa neden olduğu belirtilmektedir (126). Gerek diyabetli hasta gruplarında saptanan solunum fonksiyon parametreleri ve CO difüzyon kapasitesindeki düşüklüklere gerekse postmortem histopatolojik değişikliklere bakıldığında hem tip 1 hem tip 2 diyabetteki bulgular akciğerin diyabetik mikroangiopati için önemli bir hedef organ olduğunu desteklemektedir (192).

Bu çalışmaların ışığında anormal akciğer elastisitesi ve dinamik kompliansda azalma olduğu düşünülmektedir (163, 164). Akciğer volümlerinde özellikle total akciğer kapasitesi (TLC), rezidüel volüm (RV), vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyon hacminin 1. saniyedeki değerinde (FEV1), Karbon Monoksit (CO) transfer faktör değerlerinde düşme olacağı öne sürülmüştür (193-196).

Aslında azalmış akciğer fonksiyonları ile diabetes mellitus birikteliği yıllardan beri bilinmektedir. Birçok çalışmada bu fikir desteklenmektedir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada 30-60 yaş aralığında tanı süreleri 1-20 yıl arasında değişen 40 adet tip 2 diyabet hastasının glisemik durumları solunum fonksiyonları ile ilişkisi kurularak değerlendirilmiştir (197). Diyabetli grupta FEV1, % FEV1 ve MEP değerlerinde en anlamlı sonuçlar alınmakla beraber ($p = 0,0001$) tüm solunum fonksiyon parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bu parametrelerin yüksek glisemik değer ve uzun tanı süresi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir ($r = -0.390$ ve $r = -0.342$).

WHO verilerine göre tüm dünyadaki diabetes mellitus prevalansında Pakistan'ın 8. sırada olduğu bildirilmekte ve 2025 yılına kadar 15 milyonu bulacak hasta sayısı ile 4. sıraya yükseleceği öngörülmektedir. 2004'te Pakistan'da yarı yarıya diyabet tanılı ve sağlıklı, sigara içmeyen, kronik veya akut bir akciğer hastalığı olmayan 128 vaka üzerinde yapılan bir araştırmada ayrıntılı öykü, antropometri, lipid profili ve spirometrik ölçümler değerlendirilmiştir (198). Diyabetik hasta grubunda ölçülen FVC (-0.36 , $p < 0.01$), FEV1 (-0.25 , $p < 0.04$), SVC (-0.28 , $p < 0.04$) değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu sonuç diyabet hastalarında akciğer fonksiyonlarının sigaradan bağımsız olarak bozulduğunu desteklemektedir. Fakat diyabet hastalarında daha sık görülen

dislipideminin akciğer fonksiyon bozukluğunda etkili bir diğer faktör olması, çalışmada bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

Davis ve ark. İse Batı Avustralya'da çok geniş çaplı bir araştırma yapmış ve tip 2 diyabet hastalarında VC, FVC, FEV1, PEF değerlerinde anlamlı oranda azalma göstermişlerdir (199). Davis ve ark. tip 2 diyabet hastalarında akciğerin hedef organ pozisyonunda olduğunu ve kronik hiperglisemik durumun akciğer fonksiyonlarını azalttığını öne sürmektedir (199).

Ljubic ve ark. kollagen ve elastin yapısında oluşan değişikliklerin diyabette pulmoner komplikasyon gelişimine yol açtığını savunmaktadır (196). Başka bir teoride ise dolaşımdaki fazla miktarda glükozun ekstraselüler matriksi oluşturan protein ve peptidlerin nonenzimatik glikozilasyonunda önemli rol oynadığına değinilmektedir. 30 yaş üstü toplam 128 diyabet hastası üzerinde yapılan bu çalışmada; diyabetik hastaların kan basıncı ölçümleri ve serum trigliserid değerleri nondiyabetiklere göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). FEV1/FVC oranı ise diyabetik grupta daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Meo ve ark. Suudi Arabistan'lı Diabetes mellitus hastalarında kontrol grubuna kıyasla FEV1, FVC, PEF değerlerinde belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (200, 201). Ayrıca bu parametrelerin tanı süresi ile kuvvetli ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Ayrıca Asanuma da Japon diyabet hastalarında kontrol grubuna göre azalmış FVC ve FEV 1 ölçümlerini rapor eder (202).

Bazı çalışmalarda solunum fonksiyonları normal saptanan diyabetiklerde dahi CO difüzyon kapasitesinin azalmış olabileceğine değinilmiştir.

Avustralya'da 1993-1994 yıllarında yaşları 25-85 arasında değişen tip 2 diyabet tanılı 495 hastaya solunum fonksiyon testi yapılmış ve aynı test 2001 yılına kadar her yıl hayatta kalan ve izlemi aksamayan hastalardan 125'ine tekrarlanmıştır (203). Genel olarak spirometrik ölçümlerde akciğer fonksiyonunda % 10'luk bir azalma dikkati çekmektedir (VC'de 84 ml/yıl azalma). Pulmoner fonksiyonlarda ortalama azalma; FVC'de 68 ml/yıl (% 1,1 predicted /year), FEV1'de 71 ml/yıl (% 1,5 predicted /year), VC'de 84 ml/yıl (% 1,6 predicted/year), PEF'de 17 l/dk yıllık (% 3,1 predicted/year) olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). HbA1c'deki her %1 lik artışın FVC'de (% predicted) % 4'lük düşüşe neden olduğu saptanmıştır. Zaman içinde akciğer fonksiyonlarında ortaya çıkan bu düşüşün nedeni ise

kötü glisemik kontrol olarak değerlendirilmiştir. Hatta küçük skalalı ileriye dönük bir İskandinav çalışmasında hastalarda tip 2 diyabet tanısı almadan hemen önce akciğer fonksiyonlarında bozulma tespit edilmiştir. Bu çalışma akciğerin diyabette hedef organ olmasının da ötesinde, diyabetin patogenezinde eş zamanlı ortaya çıkan sürecin bir parçası olduğunu öne sürmektedir. Bazı çalışmalarda ise bozulmuş akciğer fonksiyonu ile ölüm (mortalite) arasında da ilişki kurulmuştur. Bu çalışmada FEV1'de her % 10'luk azalmanın mortalitede % 12'lik artışa neden olduğu gösterilmiştir.

2010'da Chest'te yayınlanan 40 farklı çalışmayı kapsayan bir metaanalizde 3182 diabetes mellitus tanılı hastalardan oluşan grup ve 27.080 adet sağlıklı vakadan oluşan kontrol grubu incelenmiştir (204). Diyabet tanılı grupta solunum fonksiyon parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin düşük saptanmıştır.

Diabetes mellitus'de akciğer etkilenmesi başlı başına kompleks bir fenomendir. Diyabetik hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda pulmoner seviyede biyokimyasal değişiklikler gösterilmiştir (205). Bunlar; anilin p-hidroksilaz supresyonu, glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma, nitrik oksit bağımlı endotelyal disfonksiyon, mikrozomal hastalıklar, vasküler basement membranda heparan sülfat seviyesinde artış, ileri glikasyon son ürünlerinde artış ve bronş mukus sekresyonunda bozulma olarak sıralanabilir. Bu değişikliklere bağlı olarak akciğer parankiminde alveolar boşluğun daralması, alveolar epitelin düzleşmesi ve interstisyumun genişlemesi gibi bir takım yapısal modifikasyonlar gözlenir. Pulmoner damarlar dışında alveolar epitelyum basement membran bronş epiteli ve pulmoner kapillerde de etkilenmeler söz konusudur. Lokal oksidatif stres, artmış vasküler geçirgenlik ve mukus sekresyonundaki değişikliklerin sonucu olarak pulmoner hacimler, pulmoner difüzyon kapasitesi ve elastik rekoilde azalma görülmektedir. Burada bahsedilen pulmoner patolojik veriler diyabet hastalarının kendilerinden ve diyabetik anne çocuklarından elde edilmiştir.

1999 yılında Belçika'da bir üniversitenin Patoloji Bölümü tarafından yapılan çalışmada 6 diabetes mellitus hastası ve 6 kontrol vakasından oluşan iki grupta 12 vakanın akciğer ve böbrek dokusu otopsi materyali bazal lamina örnekleri elektron mikroskopisi ile incelenmiştir (206). Sonuçlar; 1) alveolar epitelyal BL (mean $\pm$ SDF) kontrol grubunda = 121 ± 11 nm, diyabetik grupta = 176 ± 37 nm ($p < 0.01$), 2) endotelyal kapiller BL kontrolde = 164 ± 14 nm, diyabette = 223 ± 27 nm ($p < 0.001$), 3) glomerüler kapiller endotel BL kontrolde = 374 ± 44 nm ve diyabette = 626 ± 249 ($p < 0.05$), 4) renal tubül

BL kontrolde = 602 ± 94 nm iken diyabette = $1,083 \pm 376$ nm ($p < 0.05$) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada uzun süreli diyabetin bazal laminada geniş çaplı bir kalınlaşma ile karakterize olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner etkilenmenin diyabette çok belirgin olmadığını, bu nedenle de rutin taramada pulmoner fonksiyon testi ve difüzyon kapasitesi ölçümlerin gerekli olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (207). Örneğin 48 ± 13 yaşlarında 27 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre diyabet hastalarında bu ölçümlerde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.

Ağustos 2010'da Chest'te yayınlanan van den Borst ve ark.'nın yayınında akciğerin diyabet için bir hedef organ olduğu vurgulanmıştır (208). Fakat Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) bu hastaların % 80'inin fazla kilolu veya obez olduğunu ve bu durumun hastalıktan bağımsız olarak sonucu etkilediğini öne sürmektedir. Obezite akciğer fonksiyonlarını restriktif paternde etkilemektedir. Obez olan diyabet hastalarında obstruksiyondan çok restriktif patern söz konusudur. Mekanizmasında ise artmış total yağ oranı, abdominal obeziteye sekonder azalmış diyafram esnekliği ve göğüs duvarı üzerine artmış yükten bahsedilebilir.

5.3. D vitamini ve akciğer arasındaki ilişki:

Çalışmamızda;

D-Vitamini düzeyi yeterli olan grubunun ortalama FEV1/FVC değeri ($105,66 \pm 5,64$), yetersiz olan grubundan ($102 \pm 7,35$) yüksek bulunmuştur ($p=0,013$) (tablo 19).

D-Vitamini düzeyi yeterli olan grubun ortalama MEF 25-75 değeri ($108,27 \pm 25,46$), yetersiz olan grubundan ($96,1 \pm 20,29$) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,019$).

Gruplarının ortalama FEV1, FVC, PEF değerleri karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,232$, $p=0,966$, $p=0,122$).

2005'de ünlü solunum hastalıkları dergisi Chest'te yayınlanan bir araştırmada D vitaminin önemli bir fonksiyonu daha keşfedilmiştir (18). Bu çalışmada solunum fonksiyonları ile kandaki D vitamini düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış ve D vitamini düzeyi düşük olanlarda akciğer fonksiyon testlerinin de bozuk olduğu gösterilmiştir.

NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) akciğer fonksiyonları ile D vitamini seviyesi arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli çalışmadır.

Veriler 1988 - 1994 yılları arasında ABD’de yapılan üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Sürveyans araştırmasından alınmıştır. Bu kesitsel araştırma, yaşları 20’nin üzerinde olan 14,091 sağlıklı kişi üzerinde yapılmıştır. Bütün deneklerin solunum fonksiyonları ile serum D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Hastalar 25(OH)D düzeyi 85,7 nmol/L (34,28 ng/ml)’nin üzerinde olanlar, 40,4 nmol/L (16,16 ng/ml)’nin altında olanlar ve 40,4 - 85,7 nmol/L (16,16 – 34,28 ng/ml) arasında olanlar olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Solunum fonksiyonları ölçümünde FEV1 (forse ekspiratuvar hacim) ve FVC (forse vital kapasite) olarak iki parametre kullanılmıştır.

Yaş, boy, vücut-kütle endeksi, cinsiyet ve sigara hikayesi gibi değişkenler belirlenmiştir. Yaş, boy ve cinsiyet solunum fonksiyonlarını etkileyen en önemli faktörlerdir (209). Sigara ise akciğer fonksiyonlarını azaltan en önemli faktörlerin başında gelmektedir (210, 211). Beslenme biçiminin de solunum fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Fazla meyve yiyenlerin solunum işlevlerinin az yiyenlerden daha iyi olduğu gösterilmiştir (212). Buna paralel olarak C vitamini, E vitamini, beta-karoten (A vitamini öncüsü) ve selenyum gibi antiosidan ve magnezyum gibi minerallerin az alınmasının akciğer işlevlerini azalttığı ve hava yolu reaktivitesini (uyarılganlığını) arttırdığı da belirtilmektedir (212).

Bu çalışmada hastaların solunum fonksiyon testi ölçümlerinde D vitamini düzeyi en düşük olan ile en yüksek olan arasındaki hacim farkı forse ekspiratuvar hacimde 126 mL ve forse vital kapasitede 172 mL bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlıdır ($p < 0,0001$). Yani aradaki farkın tesadüfe bağlı olma ihtimali 1:10.000’den de düşüktür. Bu çalışmada, serum D vitamini seviyesi ile FEV1 ölçümü arasında doz bağımlı bir ilişki saptanmıştır. FEV1/FVC oranında ise anlamlı farklılık yoktur. D vitamini seviyesinin en yüksek ve en düşük olduğu durumdaki FEV1 değerindeki farklılıklar kronik bronşitli hastalarda 248 ml, amfizemli hastalarda 344 ml olarak bulunmuştur. Bu tanılardaki hastalıklara ait ortaya çıkan FEV1 farklılıkları, diğer katılımcılara göre daha fazladır. Başka bir deyişle D vitamini düzeyi yüksek olanların hem soluk alma ve hem de soluk verme kapasiteleri D vitamini düzeyi düşük olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadaki ilginç olan bir diğer sonuç ise sigarayı bırakmış fakat D vitamini yüksek olan kişilerin solunum fonksiyonlarının hiç sigara içmemiş fakat D vitamini düzeyi düşük kişilerden daha iyi olmasıdır. Halen sigara içenlerde ise D vitamini düzeyi ne olursa olsun en düşük solunum fonksiyon parametreleri ölçülmüştür.

Haziran 2011'de fare modeli üzerinde yapılan bir araştırmada pletismografi ile yapılan ölçümlerle D vitamini yetersizliğinin akciğerde hacim azalmasına bağlı olarak akciğer fonksiyonlarını azalttığı tespit edilmiştir (13).

NHANES III çalışmasından yola çıkılarak sürekli sigara içicisi olan 196 KOAH (kronik obstruktif akciğer hastalığı) hastasının 6 yıl ileriye dönük izlemine dayalı yürütülen bir başka çalışmada, hastalar akciğer fonksiyonlarının kötüleşmesine kadar geçen süreye göre iki gruba ayrılmışlardır (14). Akciğer fonksiyonları en hızlı bozulan hastada FEV1'de yıllık hacim azalması -152 mL iken en yavaş olanda -0,3 mL olark ölçülmüştür. Hastaların genel olarak kış mevsiminde % 35'inde D vitamini yetersizliği, % 31'inde D vitamini eksikliği bulunurken sadece % 4'ünde D vitamini normal düzeyde tespit edilmiştir. Fakat akciğer fonksiyonları hızlı kötüleşen grupla yavaş kötüleşen grup arasında D vitamini seviyeleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bir başka çalışma ise D vitamini yetersizliğinin altta yatan bağ doku hastalığı olan vakalarda interstisyel akciğer hastalığının gidişatını olumsuz etkileyerek, bu hastalarda akciğer fonksiyonlarını daha da azalttığı hipotezinden yola çıkarak yapılmıştır (15). 67'si bağ doku hastalığına sekonder interstisyel akciğer hastalığı olan, 51'i ise interstisyel akciğer hastalığının diğer tiplerine sahip olan toplam 118 hastanın D vitamini seviyeleri ve akciğer fonksiyon testi sonuçları incelenmiştir. Altta yatan bağ doku hastalığı olanlarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği oranları genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla % 79, % 52; Genel pop: % 59, % 38, $p < 0,0001$). Ayrıca bu grupta akciğer fonksiyon parametreleri belirgin azalmış olarak saptanmıştır. Epidemiyolojik kanıtlar D vitamininin otoimmün hastalıkların patogeneğinde az sayıdaki değiştirilebilir faktörlerden biri olduğuna dikkat çekmektedir. Örneğin sistemik lupus eritematozus hastalarının yaklaşık üçte ikisinde D vitamini yetersizliği gösterilmiştir. Laboratuvar şartlarında bleomisine bağlı akciğer fibrozisi gelişen sıçanlarda da 25(OH)D3 seviyeleri düşük bulunmuştur. Sonuç olarak D vitaminin akciğerde transforming growth faktör beta'nın fibroblast ve epitel hücreleri üzerine olan profibrotik etkisini önlediği ve epitelizomezankimal değişimi engellediği düşünülmektedir.

"1958 British birth cohort" çalışması kapsamında 6789 katılımcının D vitamini seviyeleri, geçirdikleri solunum yolu enfeksiyonunun mevsimsel dağılımları ve akciğer fonksiyonları incelenmiştir (16). D vitamini seviyesindeki her 10 nmol/l artışın geçirilen

enfeksiyon sayısında % 7'lik düşüşe yol açtığı görülürken, FEV1 ve FVC'de sırasıyla 8 ml ve 13 ml'lik bir hacim artışına neden olduğu tespit edilmiştir.

2011'de Respiration'da yayınlanan Çinli astım tanılı ergenlerde D vitamini eksikliğini araştıran bir çalışmada 25(OH)D seviyesi ile % predicted FEV1 ($p=0.02$, $r=0.12$), FEV1 (hacim), FEV1/FVC gibi bileşenleri arasında belirgin derecede anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (17).

Bu bulgular D vitamini düzeyi yüksek olan kişilerin daha rahat nefes alıp daha rahat nefes verebildiklerini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada solunum fonksiyon testi bileşenlerinde diyabet hastalarında sağlıklı kontrole göre anlamlı farklılıklar olduğu izlenmektedir. Diyabetliler içinde ise D vitamini düzeyi yeterli olan grubun solunum fonksiyonlarının yetersiz olana göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca diyabet hastalarında D vitamini desteğinin glisemik kontrol üzerinde de olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Fakat az sayıda ve belirli gruplar üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak tıbbi genellemelere gidilmesinin sağlıklı olmayacağı kanısındayız. Bu nedenle diyabet hastalarında D vitamininin akciğer fonksiyonlarına etkisinin anlaşılmasında; çalışma ve kontrol grubu vaka sayılarının daha fazla olduğu geniş çaplı ve çok sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmalarda D vitamini seviyesine etki edebilecek çok sayıdaki diğer faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca D vitamininin diyabetteki etkinliğinin gösterilmesinde, hastalara solunum fonksiyon testinin D vitamini desteğinin öncesinde ve sonrasında uygulanması ve bunların karşılaştırılması ile daha doğru değerlendirme sağlanacağını düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Diabetes mellitus birçok organ ve sistemi etkileyen bir sendromdur. Diabetes mellitusun bazal membran kalınlaşmasına, akciğer elastisitesinde azalmaya ve nöropatiye neden olarak akciğer fonksiyonlarını kısmen etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır.

D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu, birçok hastalığın gelişmesini engellediği veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Akciğer de D vitamini seviyesinden etkilenen önemli organlardan biridir. Patogeneizde ise değişik sitokinler, hücresel elemanlar, oksidatif stres, proteaz / antiproteaz seviyeleri ile ilişkisi açıklanmaktadır.

Bu araştırmada amaç; Diabetes mellitus tanılı çocuklarda solunum fonksiyonlarının belirlenmesi ve test bileşenlerinin D vitamini seviyesi ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. 01 Ocak 2012 - 29 Şubat 2012 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 6-18 yaş aralığında 82 diabetes mellitus hastası ile 26 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Çalışma grubu D vitamini düzeyi yeterli (> 40 ng/ml) ve yetersiz (< 40 ng/ml) olan iki alt gruptan oluşmaktaydı. Hastaların boy, tartı, bel çevresi ölçümleri alındı ve vücut kitle indeksi hesaplandı. Hastalarda son bir ay içinde bakılan serum 25(OH)D vitamini seviyeleri yeterlilik düzeyine göre sınıflandırılıp, akciğer fonksiyon testi ile solunum fonksiyonları değerlendirildi.

DM ve kontrol gruplarının ortalama VKİ değerleri arasında fark saptanmazken ilginç olarak persentil dağılımlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,001$). DM hastalarının % 76,8'i ($n=63$) normal aralıkta iken, kontrol grubunda bu oran % 38,5 ($n=10$) olarak saptandı. Çalışma hastalarının ortalama serum D vitamini düzeyi $49,47 \pm 35,96$ ng/ml idi. Hastaların 5'inde (% 6,1) ağır düzeyde, 13'ünde (% 15,9) marjinal düzeyde, 23'ünde (% 28) gizli D vitamini yetersizliği saptandı. Hastaların ortalama HbA1c değeri $8,66 \pm 2,15$ bulundu, bunların 44'ü (% 54,3) iyi, 26'sı (% 32,1) orta, 11'i (% 13,6) kötü kontrollü idi. D vitamini düzeyi yeterli olan grubun ortalama HbA1c değeri yetersiz olan gruba göre düşük bulundu ($p=0,033$). SFT bileşenleri karşılaştırıldığında DM grubunda FEV1 ortalaması kontrole göre düşük bulundu ($p=0,008$). Yine DM grubunda FVC ortalaması kontrole göre düşük saptandı fakat istatistiksel anlamlılık açısından sınırda

kaldı ($p=0,053$). FEV1/FVC değerleri arasında fark bulunmadı ($p=0,585$). Çalışmamızda D-Vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz gruplar arasında yaş ($p=0,717$) ve cinsiyet ($p=0,825$), tanı süresi ($p=0,570$), VKİ ($p=0,716$), bel çevresi ($p=0,742$) ve yıllık geçirilen ÜSYE sayıları ($p=0,078$) bakımından fark yoktu. D vitamini düzeyi yeterli olan grubunun ortalama FEV1/FVC ($p=0,013$) ve MEF 25-75 ($p=0,019$) değerleri yetersiz olan gruba göre yüksek bulundu. Gruplarının ortalama FEV1, FVC, PEF değerleri arasında ise fark yoktu.

Sonuç olarak bu çalışmada solunum fonksiyon testi bileşenlerinin diyabet hastalarında sağlıklı kontrole göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Diyabetliler içinde ise D vitamini düzeyi yeterli olan grubun solunum fonksiyonlarının yetersiz olana göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca diyabet hastalarında D vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerinde de olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: D vitamini, Diabetes mellitus, Solunum fonksiyon testi

7. SUMMARY

Diabetes mellitus is a syndrome that affects many organs and systems. Several studies showed that diabetes mellitus partially affects lung functions due to basal membrane thickening, reduction of lung elasticity and neuropathy.

Vitamin D has been reported to be required for optimum health, preventing most of the diseases and alleviating the symptoms. Lung is one of the important tissues that is affected by level of vitamin D. Its association with various cytokines, cellular components, oxidative stress, protease / antiprotease levels accounted for pathogenesis.

This study aims to determine respiratory functions and evaluate the relationship between test components and vitamin D levels in children with diabetes mellitus. 82 patients with diabetes mellitus and 26 healthy controls aged between of 6-18 years old who admitted to our clinic between 1 January, 2012 - 29 February, 2012 were involved in the study. Study group was allocated two subgroups according to sufficient (> 40 ng/ml) and insufficient vitamin D levels (< 40 ng/ml). Height, weight, waist circumference were measured and Body Mass Index (BMI) were calculated. Serum 25(OH)D levels of patients in the last month were classified with respect to sufficiency levels and respiratory functions assessed with lung function test.

There was no difference between DM and control groups considering mean BMI values. Interestingly, according to percentile distribution statistically significant difference was observed ($p=0,001$). While % 76,8 ($n=63$) of DM patients were in normal range this ratio in control group was % 38,5 ($n=10$). Mean serum vitamin D levels of the patients was $49,47 \pm 35,96$ ng/ml. Five patients (% 6,1) had severe, 13 patients (% 15,9) had marginal and 23 patients (% 28) had subtle vitamin D insufficiency. Mean HbA1c value was determined as $8,66 \pm 2,15$. Forty four of these (% 54,3) was good, 26 of these (% 32,1) was midst, 11 of these (% 13,6) was bad controlled. Mean HbA1c value was lower in the sufficient vitamin D group compared to insufficient vitamin D group ($p=0,033$). Comparasion of the lung function components revealed that mean FEV1 was lower in the DM group ($p=0,008$). Mean FVC was also lower in DM patients, but considered as

borderline statistically significant ($p=0,053$). There was no difference between FEV1/FVC values ($p=0,585$). In our study we did not find any difference between sufficient and insufficient vitamin D groups according to age ($p=0,717$), gender ($p=0,825$), time of diagnosis ($p=0,570$), BMI ($p=0,716$), waist circumference ($p=0,742$) and number of upper respiratory tract infections yearly ($p=0,078$). Mean FEV1/FVC ($p=0,013$) and MEF 25-75 ($p=0,019$) values were higher in the sufficient group compared to insufficient vitamin D group. No difference was found in FEV1, FVC, PEF values between two groups.

Finally, this study showed that respiratory function test components were worse in DM patients compared to healthy controls. Respiratory function of sufficient vitamin D group was better than insufficient vitamin D group. Furthermore, it was indicated that vitamin D supplementation has favorable influence on glisemic control in DM patients.

Key words: Vitamin D, Diabetes mellitus, Lung function test

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6-18 yaş diabetes mellitus tanılı hastalar ve aynı yaş aralığındaki sağlıklı çocuklarda solumum fonksiyon testi bileşenlerinin karşılaştırılması ve diyabet hastalarında D vitamini düzeyinin bu bileşenleri nasıl etkilediğini görmemizi sağlayan çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

- Çalışma grubuna Diabetes Mellitus tanılı 82 hasta, kontrol grubuna ise sağlıklı 26 kişi alındı.
- Yaş ortalaması çalışma grubunda $13,62 \pm 3,33$ yaş, kontrol grubunda ise $12,5 \pm 2,78$ yaş olup anlamlı bir fark yoktu ($p=0,23$).
- Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.
- Çalışma grubunda ortalama VKİ $20,63 \pm 4,33$ iken kontrol grubunda ortalama VKİ $20,74 \pm 4,47$ olarak hesaplandı.
- DM ve kontrol gruplarının VKİ ortalama değerleri arasında fark saptanmazken ilginç olarak persentil dağılımlarına bakıldığında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). DM hastalarının % 76,8'i ($n=63$) normal aralıkta iken, kontrol grubunda bu oran % 38,5 ($n=10$) olarak saptanmıştır. VKİ dağılımları genel olarak; zayıf olanlar kontrol grubunda % 19,2 ($n=5$) iken DM'de % 6,10 ($n=5$), fazla kilolu olanlar kontrolde % 26,9 ($n=7$), DM'de % 4,9 ($n=4$), obez olanlar kontrolde %15,4 ($n=4$), DM'de % 12,2 ($n=10$) olarak saptanmıştır.
- Çalışma grubundaki hastaların ortalama serum D vitamini düzeyi $49,47 \pm 35,96$ ng/ml olarak saptandı (aralık: 0-150 ng/ml).
- Çalışma hastaları yarı yarıya serum D vitamini düzeyi yeterli (> 40 ng/ml) ve yetersiz (< 40 ng/ml) kabul edilen iki alt gruptan oluşmaktaydı. Hastaların 5'inde (% 6,1) ağır D vitamini yetersizliği, 13'ünde (% 15,9) marjinal D vitamini yetersizliği, 23'ünde (% 28) gizli D vitamini yetersizliği saptanmıştır.

- Bizim çalışmamızda diyabet hastalarının glisemik kontrol durumlarını yansıtmaları açısından HbA1c seviyeleri belirlendi. Hastaların 44'ü (% 54,3) iyi kontrollü, 26'sı (% 32,1) orta kontrollü, 11'i (% 13,6) kötü kontrollü idi. Ortalama HbA1c değeri ise $8,66 \pm 2,15$ (aralık: 6-16) olarak bulundu.
- D-Vitamini düzeyi yeterli olan grubunun ortalama HbA1c değeri ($8,16 \pm 2,16$) yetersiz olan gruba göre ($9,17 \pm 2,05$) daha düşük bulunmuştur ($p=0,033$).
- D-Vitamini düzeyi yeterli olan grupta iyi kontrollü olanların varlığı (HbA1c % 6-8); % 68,30 (n=28) iken, yetersiz olan grupta % 40 (n=16) saptanmış ve bu sonuç anlamlı bulunmuştur ($p=0,038$).
- D-Vitamini düzeyi yeterli olan grupta kötü kontrollü olanların varlığı (HbA1c > %12); % 9,8 (n=4) iken, yetersiz olan grupta % 17,5 (n=7) saptanmış ve bu değerler anlamlı bulunmuştur ($p=0,038$).
- Kontrol grubunun FEV1 değerleri ortalaması ($108,38 \pm 8,44$), DM grubundan ($102,05 \pm 10,85$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,008$).
- Kontrol grubunda FVC ortalaması ($101,35 \pm 10,72$) DM grubundan ($96,73 \pm 10,42$) yüksek saptanmış fakat istatistiksel anlamlılık açısından sınırdadır ($p=0,053$).
- DM ve kontrol gruplarının FEV1/FVC değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,585$).
- Kontrol grubunun PEF değerleri ortalaması ($86,54 \pm 17,29$) DM grubundan ($96,08 \pm 17,04$) daha düşük bulunmuştur ($p=0,015$).
- D-Vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz gruplarının yaş ortalamaları ($p=0,717$) ve cinsiyet dağılımları ($p=0,825$) arasında farklılık gözlenmemiştir.
- D-Vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz kabul edilen gruplarda tanı süresi, VKİ, bel çevresi percentil dağılımları arasında farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,351$, $p=0,656$, $p=0,479$).
- D-Vitamini düzeyi yeterli ve yetersiz grupların ortalama VKİ, bel çevresi ölçümleri, tanı süreleri ve yıl içinde geçirilen ÜSYE sayıları arasında farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla; $p=0,716$, $p=0,742$, $p=0,570$, $p=0,078$).

- D Vitamini düzeyi yeterli olan grubunun ortalama FEV1/FVC değeri ($105,66 \pm 5,64$), yetersiz olan grubundan ($102 \pm 7,35$) daha derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,013$).
- D Vitamini düzeyi yeterli olan grubunun ortalama MEF 25-75 değeri ($108,27 \pm 25,46$), yetersiz olan grubundan ($96,1 \pm 20,29$) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,019$).
- Gruplarının ortalama FEV1, FVC, PEF değerleri karşılaştırmasında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,232$, $p=0,966$, $p=0,122$).

Sonuç olarak bu çalışmada solunum fonksiyon testi bileşenlerinde diyabet hastalarında sağlıklı kontrole göre anlamlı farklılıklar olduğu izlenmektedir. Diyabetliler içinde ise D vitamini düzeyi yeterli olan grubun solunum fonksiyonlarının yetersiz olana göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca diyabet hastalarında D vitamini desteğinin glisemik kontrol üzerinde de olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Gelişmiş ülkelerde diyabet görülme sıklığının artması ile kentleşme eğilimi ve hayat tarzı değişiklikleri arasında bir paralellik vardır. Epidemiyolojik veriler diyabet hastalığının yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme ile önlenebileceğini göstermektedir fakat bu değişimin sağlanması insanlara hem daha zor gelmekte hem daha fazla zaman almaktadır. Bu nedenlerle giderek artış gösteren insidans ve prevalansı olan bu hastalığın korunma ve yönetiminde acil aydınlatıcı yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyabetin modifiye edilir risk faktörlerinin araştırılması ve tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır. İşte son yıllarda bu verilerden yola çıkarak D vitamininin diyabette etkinliğini gösteren pek çok çalışma yapılmaktadır.

Geçtiğimiz yıllarda D vitamini desteğinin tip 1 diyabet gelişimini azalttığı ve prognozu olumlu etkilediğine dair birçok çalışma yayınlanmıştır. Aslında azalmış akciğer fonksiyonları ile DM birikteliği yıllardan beri bilinmektedir. Birçok çalışmada bu fikir desteklenmektedir.

D vitamini seviyeleri; değişik sitokinler, hücresel elemanlar, oksidatif stres ve proteaz/antiproteaz seviyeleri ile ilişkili, akciğer fibroproliferasyonu, yeniden yapılandırılma ve akciğer fonksiyonları üzerinde etkilidir. D vitamini düzeyi düşük olanlarda akciğer fonksiyon testlerinin de bozuk olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak bu

bulgular D vitamini düzeyi yüksek olan kişilerin daha rahat nefes alıp verebildiklerini göstermektedir.

D vitamini 25-100 nmol/L arasındaki değerler düşük olmasına rağmen bariz kemik hastalığına neden olmamaktadır. Bu durum mevcut tehlikenin göz ardı edilmesine neden olmaktadır. Çünkü kemik hastalığı buzdağının sadece görünen kısmıdır. Buz dağının görünmeyen bölümünde ise çok sayıda hastalık vardır. D vitamini düzeyleri ancak 100 nmol/L'yi geçtikten sonra PTH düzeyleri baskılanmaktadır. Bu nedenle 100 nmol/L (40 ng/ml), normal D vitamini düzeyinin alt sınırı olarak kabul edilmelidir. Bütün bu yeni bilgilerin ışığında normal D vitamini düzeyleri ve yetersizlik derecelerinin tekrar gözden geçirilmesi gerekir.

Yeterli miktarda D vitamini sentezi için sadece eller ve yüzün açık olduğu durumda günde en az 30 dakika güneşlenmek gerekmektedir fakat carpık yapılaşma ve hava kirliliği nedeni ile ılıman bir ülke olmamıza rağmen, güneşten yeteri kadar yararlanamıyoruz. Bu durum ülkemizde kentsel kesimlerde yaşayan kişilerde ve özellikle kadınlarda daha belirgindir. Dini nedenlerden dolayı örtünmek de zaten ağır olan sorunu daha da ağırlaştırmaktadır.

Az sayıda ve belirli gruplar üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak tıbbi genellemelere gidilmesinin sağlıklı olmayacağı kanısındayız. Bu nedenle diyabet hastalarında D vitamininin akciğer fonksiyonlarına etkisinin anlaşılmasında; çalışma ve kontrol grubu vaka sayılarının daha fazla olduğu geniş çaplı ve çok sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmalarda D vitamini seviyesine etki edebilecek çok sayıdaki diğer faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca D vitamininin diyabetteki etkinliğinin gösterilmesinde, hastalara solunum fonksiyon testinin D vitamini desteğinin öncesinde ve sonrasında uygulanması ve bunların karşılaştırılması ile daha doğru değerlendirme sağlanacağını düşünmekteyiz.

Önceki klasik bilgilerimize ters düşebilen bu yeni ve önemli bilgilerin yeteri derecede sindirilmesi için konunun enine boyuna tartışılması gerekmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci.* 2000;23(11): 542-9.
2. Scragg R, Sowers MF, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care.* 2004;27: 2813 -2818.
3. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92: 39-48.
4. Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008;73: 163-171.
5. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int.* 2007;71: 134 -139.
6. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med.* 2008;168: 771 -772.
7. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet neurology.* 2010;9(6): 599-612.
8. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain: a journal of neurology* 2010;133(7): 1869-88.
9. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Widespread vitamin D insufficiency: A new challenge for primary prevention, with particular reference to multiple sclerosis. *Presse medicale.* 2011;40(1): 349-56.

10. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or Without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2011;155(12): 827–38.
11. Maxmen A. Vitamin D on trial. *The Scientist* 2012: 44–50.
12. Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan A, Cachat J, Kalueff A. Vitamin D, nervous system and aging. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34: 278–86.
13. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D Deficiency Causes Deficits in Lung Function and Alters Lung Structure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10): 1336-43
14. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, Connett JE. Vitamin D Status and Longitudinal Lung Function Decline in the Lung Health Study. *Eur Respir J*. 2011;37(2): 238-43.
15. Hagaman JT, Panos RJ, McCormack FX, Thakar CV, Wikenheiser-Brokamp KA, Shipley RT, Kinder BW. Vitamin D Deficiency and Reduced Lung Function in Connective Tissue-Associated Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2011;139(2): 353-60.
16. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9): 1433-40.
17. Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, Litonjua AA, Gao J, Gao X. Vitamin D Deficiency Is Associated with Decreased Lung Function in Chinese Adults with Asthma Clinical Investigations. *Respiration*. 2011;81: 469–475
18. Black PN, Scragg R. Relationship Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Pulmonary Function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest*. 2005;128: 3792-8.
19. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D 2011:104
20. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr*, 1998;68: 854-8.

21. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ Is Much Less Effective than Vitamin D₃ in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11): 5387-5391.
22. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D (3) is more potent than vitamin D (2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3): E447-52.
23. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, et al. Association of low 25- hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003;78: 485–92.
24. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79: 362–71.
25. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460: 213-7.
26. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352: 709–10.
27. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(suppl):1080S-6S.
28. Laing CJ and Cooke NE. Vitamin D Binding Protein. In: *Vitamin D* (Vol. 1) David Feldman, Francis H. Glorieaux, J. Wesley Pike (eds.). Elsevier Press. 2005:117-134.
29. Norman AW. Receptors for 1 α 25(OH)₂D₃: Past, present, and future. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1998;13: 1360–1369.
30. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB Journal* 2001;15: 2579–85.
31. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative medicine review* 2005;10 (2): 94–111.
32. Teegarden D, Lyle RM, Proulx WR, Johnston CC, Weaver CM. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1999;69 (5): 1014–7.

33. Cannell JJ, Zasloff M, Garland CF, Scragg R, Giovannucci E. On the epidemiology of influenza *Virology*. 2008;5: 29
34. <http://www.vitamindcouncil.org/newsletter/2005-nov.shtml>
35. Chesney RW. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *J Pediatr*. 2010;156(5): 698-703.
36. Penna G, Amuchastegui S, Laverny G, Adorini L. Vitamin D receptor agonists in the treatment of autoimmune diseases: selective targeting of myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Bone Miner Res*. 2007;22(Suppl 2):V69–V73.
37. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Vitamin D and Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2010;152 (5): 307–14. *13
38. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2011 (Online) (7): CD007470. pub2.
39. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2): 296-307.
40. Koli K, Keski-Oja J. 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ*. 2000;11: 221-229
41. Dobak J, Grzybowski J, Liu FT, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 1994;8: 18-24
42. Liu PT, Stenger S, Li H et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
43. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95 (2): 471–8.
44. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996;36(1): 193–6.

45. Kew RR, Webster RO. Gc-globulin (vitamin D-binding protein) enhances the neutrophil chemotactic activity of C5a and C5a des Arg. *J Clin Invest.* 1988; 82: 364-9.
46. Ishii T, Keicho N, Teramoto S et al. Association of Gc-globulin variation with susceptibility to COPD and diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J.* 2001;18: 753-7.
47. Kauffmann F, Kleisbauer JP, Cambon-De-Mouzon A et al. Genetic markers in chronic airflow limitation: a genetic epidemiologic study. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127: 263-9.
48. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD et al. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157: 957-61.
49. Hirano K, Sakamoto T, Uchida Y et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases- 2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001;18: 748-52.
50. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156: 240-7.
51. Betsuyaku T, Nishimura M, Takeyabu K et al. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159: 1985-91.
52. Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Can Respir J. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Can Respir J.* 2009;16(3): 75-80.
53. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cyst Fibros* 2007;6: 403-10.
54. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguín F, Aujla SJ, Celedón JC. Vitamin D and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185(2): 124-32.
55. El-Radhi AS, Majeed M, Mansor N, Ibrahim M. High incidence of rickets in children with wheezy bronchitis in a developing country. *J R Soc Med.* 1982; 75: 884-7.

56. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5): 1255-60.
57. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4): 563-7.
58. Termorshuizen F, Wijga A, Gerritsen J, Neijens HJ, van Loveren H. Exposure to solar ultraviolet radiation and respiratory tract symptoms in 1-year-old children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20(5): 270-1.
59. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):714-7.
60. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhuğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):473-7.
61. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169(4): 384-90.
62. Hope-Simpson RE. The transmission of epidemic influenza. New York, Plenum Press, 1992.
63. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr*. 1994;40(1):58.
64. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2011;50(3): 194-200.
65. Cannell J. J, Vieth R., Umhau J. C, Holick M.F, Grant W.B., Madronich S, Garland C.F, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection* 2006;134(6): 1129-40.
66. Spector SA. Vitamin D and HIV: letting the sun shine in. *Topics in antiviral medicine* 2011;19 (1): 6-10.

67. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 2008;37(1): 113–9.
68. Luong K, Nguyen LT. Impact of vitamin D in the treatment of tuberculosis. *The American journal of the medical sciences* 2011;341(6): 493–8.
69. Mann T. *The magic mountain (Der Zauberberg)*. Berlin: S. Fischer Verlag; 1924.
70. Kappelman J, Alçiçek MC, Kazanci N, Schultz M, Ozkul M, Sen S. First Homo erectus from Turkey and implications for migrations into temperate Eurasia. *Am J Phys Anthropol*. 2008;135(1): 110-6.
71. Findlay L. The etiology of rickets: a statistical study of the home conditions of 400 to 500 rachitic children. *Lancet*. 1915; 956–960.
72. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*. 2009;15(5): 43.
73. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rahitis. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (Özel sayı)* 2002: 405-36.
74. Aydın A. Sütçocuğu beslenmesinde ek gıdalar, vitaminler, mineraller. SSK Bakırköy 11. Çocuk Sağlığı Günleri Kongre Kitabı. SSK Bakırköy Eğitim Hastanesi Yayını, İstanbul, 2004: 132 – 57.
75. Gültekin A, Savaş A, Özalp İ. 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1985;28: 119-25.
76. Bircan İ, Bircan G, İmren G, ve ark. Antalya ili merkezinde 3-24 aylık çocuklarda raşitizm sıklığı. XXXI. Milli Pediatri Kongresi, İzmir, 1988: 71.
77. Gör S, Hayran O. Trabzon ili çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. XXXI. Milli Pediatri Kongresi, İzmir, 1988: 41.
78. Öztürk A, Hasanoğlu A, Vurgun N. Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi*. 1989;11: 212-6.
79. Vurgun N, Ece A, İscan A. Giresun ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda rikets görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1995;38: 377-84.

80. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Akdağ R. Erzurumda 0-3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 1999;42: 389-96.
81. Ozsoylu Ş, Hasanoglu A. 25-Hydroxycholecalciferol serum levels in breastfed infant. *Arc Dis Child*. 1981;56: 318.
82. Aydın A, Ilıkkın B, Haktan M, Kavunoğlu G. Doğum sırasında annelerdeki D vitamini düzeyi ve bu düzeylerin mevsimlerle ilişkisi. XXVII. Türk Pediatri Kongresi Kitabı, Ünal Ofset 1988: 53.
83. Sarıkaya S, Çam H, Aydın A, Haktan M. Annede ve erken yenidoğan dönemindeki bebeklerde kan Ca, P, Mg, PTH ve vitamin D düzeyleri. *İst Çocuk Kliniği Dergisi (Pediatri Arşivi)*. 1992;3(4): 92-7.
84. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalcı O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish Women. *J Endocrinol Invest* 2000;23: 173-7.
85. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and their mothers. *Nutrition* 2002;18: 47-50.
86. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Türker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci* 2002;32: 237-241.
87. Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(8): 765-70.
88. Erol M, İşman FK, Kucur M, Hacıbekiroğlu E. Annede D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi. *Turk Ped Arş*. 2007;42: 29-32.
89. Ozsoylu Ş, Hasanoglu A. 25-Hydroxycholecalciferol serum levels in breastfed infant. *Arc Dis Child*. 1981;56(4): 318.
90. Aydın A, Ilıkkın B, Haktan M, Kavunoğlu G. Doğum sırasında annelerdeki D vitamini düzeyi ve bu düzeylerin mevsimlerle ilişkisi. XXVII. Türk Pediatri Kongresi Kitabı, Ünal Ofset 1988: 53.

91. Sarıkaya S, Çam H, Aydın A, Haktan M. Annede ve erken yenidoğan dönemindeki bebeklerde kan Ca, P, Mg, PTH ve vitamin D düzeyleri. *İst Çocuk Kliniği Dergisi (Pediatri Arşivi)*. 1992;3(4): 92-7.
92. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalcı O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish Women. *J Endocrinol Invest*. 2000;23: 173-7.
93. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and their mothers. *Nutrition*. 2002;18: 47-50.
94. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M Babaoğlu K, Türker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci*. 2002;32: 237-241.
95. Hochberg Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Endocr Dev*. 2003;6: 259-81.
96. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skin pigmentation reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D₃. *Lancet* 1982;1: 74-6.
97. Russell BA, Kellett N, Reilly LR. A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633 nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther*. 2005;7(3-4): 196-200.
98. Goldberg DJ, et al. Combined 633-nm and 830-nm led treatment of photoaging skin. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(8): 748-53.
99. Godar DE, Landry RJ, Lucas AD. Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D (3) levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma. *Med Hypotheses*. 2009;72(4): 434-43.
100. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76: 1987-92.
101. [http://books.nap.edu/html/dri-\(altçizgi\)calcium/tables.html](http://books.nap.edu/html/dri-(altçizgi)calcium/tables.html).
102. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25 hidroxyvitamin D concentration, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 842-56.

103. Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and clinical applications. *Bone*. 1995;17: 107-11.
104. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997;337: 670-6.
105. Tjellesen L, Hummer L, Christiansen C, Rodbro P. Serum concentration of vitamin D metabolites during treatment with vitamin D₂ and D₃ in normal premenopausal women. *Bone Miner*. 1986;1: 407-13.
106. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25 hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77: 204-10.
107. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J of Nutr*. 2003;89: 552-72.
108. "Diabetes Blue Circle Symbol". International Diabetes Federation (17 Mart 2006).
109. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Nelson W.E (ed). *Textbook of pediatrics* (19th ed). Philadelphia: W.B. Saunders.
110. Medvei (1993). *History of Clinical Endocrinology*. 23-34.
111. Dwivedi, Girish & Dwivedi, Shridhar. *History of Medicine: Sushruta – the Clinician – Teacher par Excellence*. National Informatics Centre (Government of India, 2007).
112. Patlak M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. *Faseb J* 16 2002;(14):1853.
113. Himsworth. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936;127-130.
114. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5): 1047-53.
115. <http://www.cdc.gov/Features/diabetesfactsheet/>
116. Narayan K, Boyle J, Thompson T, Sorensen S, Williamson D. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*. 2003;290(14): 1884-90.

117. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Annals of Internal Medicine* 1995;122(8): 561–568.
118. LM Tierney, SJ McPhee, MA Papadakis. "Current medical Diagnosis & Treatment". International edition, 2002:1203–1215, New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. ISBN 0-07-137688-7.
119. Eberhart MS, Ogden C, Engelgau M, Cadwell B, Hedley AA, Saydah SH. Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes United States, 1988-1994 and 1999-2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* (Centers for Disease Control and Prevention). 2004;53(45): 1066–1068.
120. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially / ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008;31(5): 899–904.
121. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1): 62-9.
122. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Summary of Evidence Report / Technology Assessment, No. 128. Agency for Healthcare Research and Quality.
123. Sniderman AD, Bhopal R, Prabhakaran D, Sarrafzadegan N, Tchernof A. Why might South Asians be so susceptible to central obesity and its atherogenic consequences? The adipose tissue overflow hypothesis. *International journal of epidemiology*. 2007;36 (1): 220–225.
124. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;89-90: 121–125.
125. Garrow JS, Webster J. Quetelet's Index (W/H²) as a Measure of Fatness *Int. J. Obes*. 1985;9: 147-53.

126. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Hiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents. A validation study. *J Pediatr* 1998;132:204-10.
127. World Health Organization Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NCD/98.1.
128. WHO expert consultation. Appropriate body mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 2004; 363(9403): 157-63.
129. Gray DS: Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73: 1-14.
130. World Health Organization. A Growth Chart for International Use in Maternal and Child Health Care: Guidelines for Primary Health Care. Geneva: World Health Organization, 1978.
131. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. 2006; 450 (Suppl): 76-85.
132. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SE, et al. Height, weight, body mass index, and pubertal development reference values for children of Moroccan origin in the Netherlands. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 817-24.
133. Tate AR, Dezateux C, Cole TJ. Millennium Cohort Study Child Health Group. Is infant growth changing? *Int J Obes*. 2006; 30: 1094-6.
134. Roede MJ and Van Wieringen JC. Growth diagrams 1980. Netherlands third nationwide survey. *Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg*. 1985; 63: 1-34.
135. Cole TJ. The use and construction of anthropometric growth reference standards. *Nutr Res Rev*. 1993;6: 19-50.
136. Karlberg J, Cheung YB, Luo ZC. An update on the update of growth charts. *Acta Paediatr* 1999; 88: 797-802.
137. Neyzi O, Binyildiz P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları 1. İstanbul Tıp Fak Mecn 1978; 41 Suppl. 74: 3-22.

138. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51: 1-14.
139. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95(2): 194-8.
140. Neyzi O, Furman A, Bundak R et al. Growth references for Turkish children aged 6-18 years. *Acta Paediatr* 2006;95: 1635-41.
141. Kuczmarski RJ, Ogden, CL, Grummer-Strawn, LM, Flegal, KM, Guo SS, Wei R ve diğerleri. CDC growth charts: United States. *Advance Data*, 2000;8(314): 1-27.
142. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):383-9.
143. Mutlu A, Mutlu GY, Özsu E, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents with Type Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(4):179-83.
144. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, Gokalp AS. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr*. 2005;135: 218-222.
145. Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, Buntain HM, Harris M, Leong GM, Cotterill AM. Australian children and adolescents with T1D have low vitamin D levels. *Med J Aust*. 2007;187: 59-60.
146. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with T1D mellitus. *J Pediatr*. 2009;154: 132-134.
147. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, Guiter G, Mian M. High prevalence of vitamin D deficiency in T1D mellitus and healthy children. *Acta Diabetol*. 2009;46: 183-189.
148. Tunc O, Cetinkaya S, Kizilgun M et al. Evaluation of the relation between vitamin D and insulin requirements and frequency of osteopenia/osteoporosis in childhood with type 1 diabetes. 49th Annual Meeting of the ESPE September 22-25,2010.

149. Janner M, Ballinari P, Mullis EP, Flück CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly.* 2010;140: 13091–13091.
150. Jessica A. Alvarez and Ambika Ashraf. Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. *International Journal of Endocrinology.* 2010;351385.
151. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1995;27(3): 181–188.
152. Baynes KCR, Boucher BJ, Feskens EJM, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia.* 1997;40(3): 344–347.
153. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27(12): 2813–2818.
154. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics.* 2009;123(3): 797–803.
155. Brancati FL, Kao WHL, Folsom AR, Watson RL, Szklo M. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Medical Association.* 2000;283(17): 2253–2259.
156. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;92(6): 2017–2029.
157. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358: 1500–1503.
158. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood onset type 1 diabetes: a large population-based, case control study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78: 1128–1134.

159. Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Lovegrove JA, Defoort C, Blak EE, Lopez-Miranda J, Kiec-Wilk B, Risérus U, Roche HM, Drevon CA, Birkeland KI. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2010;33: 923–925.
160. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79: 820–825.
161. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003–2006. *Diabetes Care*. 2010;33: 344–347.
162. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33: 1379–1381.
163. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124: 371–379.
164. Delvin EE, Lambert M, Levy E, O'Loughlin J, Mark S, Gray-Donald K, Paradis G. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents. *J Nutr*. 2010;140: 987–991.
165. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med*. 2010;30: 454–458.
166. Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(7): 1802–1812.
167. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH) $_2$ D $_3$ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *American Journal of Physiology*. 1994;267(3, part 1): E356–E360.

168. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;89-90: 121–125.
169. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2003;84(2-3): 223–230.
170. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *The Journal of Biological Chemistry*. 1985;260(15): 8882–8891.
171. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cell Biochemistry and Function*. 2002;20(3): 227–232.
172. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C, Karn J. The human peroxisome proliferator-activated receptor δ gene is a primary target of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *Journal of Molecular Biology*. 2005;349(2): 248–260.
173. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine Journal*. 2000;47(4): 383–391.
174. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochemical Journal*. 2001;33(1): 19–24.
175. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006;147(12): 5542–5548.
176. Li J, Byrne ME, Chang E, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2008;112(1–3): 122–126.
177. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(2): 265–269.

178. Wollheim CB, Sharp GW. Regulation of insulin release by calcium. *Physiological Reviews*. 1981;61(4): 914-973.
179. Reusch JE-B, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology*. 1991;129(6): 3269-3273.
180. Worrall DS, Olefsky JM. The effects of intracellular calcium depletion on insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Endocrinology*. 2002;16(2): 378-389.
181. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*. 2008;57(2): 183-191.
182. Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008;73: 163-171.
183. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int*. 2007;71: 134-139.
184. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med*. 2008;168: 771-772.
185. Innocenti A, Fabbri A, Anichini R, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (Insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;25: 161-8.
186. Plopper CJ, Morishige WK. Alteration in granular (type2) pneumocyte ultrastructure by streptozotocin-induced diabetes in the rats. *Lab Invest* 1978;38: 143-48.
187. Kida K, Utsuyoma M, Takizawa T, Thurlbeck WM. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin - induced diabetes mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis* 1983;128: 125-31.
188. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration*. 1999;66: 14-9.
189. Farina J, Furio V, Fernandez-Acenero MJ, Muzas MA. Nodular fibrosis of the lung in diabetes mellitus. *Virchows Arch*. 1995;427: 61-3.

190. Soulis T, Thallas V, Youssef S, Gilbert RE, McWilliam BG, Murray-McIntosh RP, et al. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia*. 1997;40: 619–28. [PubMed]
191. Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, Barnett AH, Burge PS. Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax*. 1988;43: 725–6.
192. Michael David Goldman. Lung Dysfunction in Diabetes. From the Drew University of Medicine and Science, Clinical Trials Unit. Los Angeles, California.
193. Bell D, Collier A, Matthews DM, et al. Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue? *Diabetes*. 1988;37: 829-31
194. Dalquen P. The lung in diabetes mellitus. *Respiration*. 1999;66: 12-3.
195. Scanno G, Flippelli M, Romagnoli I, Mancini M, Misuri G, Duranti R, Rosi E. Hypoxic and hypercapnic breathlessness in patients with type 1 diabetes mellitus. *Chest*. 2000;117: 960-7.
196. Ljubic S, Metelko Z, Car N, Roglic G, Drazic Z. Reduction of diffusion capacity for carbonmonoxide in diabetic patients. *Chest*. 1998;114:1033-5.
197. Dharwadkar AR, Dharwadkar AA, Banu G, Bagali S. Reduction in lung functions in type-2 diabetes in Indian population: correlation with glycemic status. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011;55(2): 170-5.
198. Irfan M, Jabbar A, Haque AS, Awan S, and Hussain SF. Pulmonary functions in patients with diabetes mellitus. *Lung India*. 2011;28(2): 89-92.
199. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2004;27: 752–7.
200. Meo SA, Al-Drees AM, Arif M, Al-Rubean K. Lung function in type 2 Saudi diabetic patients. *Saudi Med J*. 2006;27: 338–43.
201. Meo SA, Al-Drees AM, Shah SF, Arif M, Al-Rubean K. Lung function in type 1 Saudi diabetic patients. *Saudi Med J*. 2005;26: 1728–33.

202. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1985;1: 95–101.
203. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM; Fremantle Diabetes Study. Glycemic Exposure Is Associated With Reduced Pulmonary Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3): 752-7.
204. Chest original research pulmonary function in diabetes. www.chestpubs.org chest / 138/ 2 / august, 2010
205. Nicolaie T, Zăvoianu C, Nuță P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med.* 2003;41(4): 365-74.
206. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration.* 1999;66(1): 12-3.
207. Benbassat Carlos A, Stern, Ervin Kramer, Mordechai; Lebzelter, Joseph Blum, Ilana, Fink, Gershon. Pulmonary Function in Patients with Diabetes Mellitus.
208. Ahmad N, Srinivasan K, Moudgil H. Diabetes and Lung Function Part of a Wider Spectrum To the Editor: The metaanalysis by van den Borst et al *Chest.* 2011;139(1): 235-6.
209. Hu G, Cassano PA. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol* 2000;151: 975-981
210. Xu X, Dockery DW, Ware JH, et al. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis* 1992;146: 1345-1348
211. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, et al. Association of smoking and changes in smoking habits with rate of loss of FEV1: a new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7: 1056-1061
212. Strachan DP, Cox BD, Erzinclioglu SW, et al. Ventilatory function and winter fresh fruit consumption in a random sample of British adults. *Thorax* 1991;46: 624-629