



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ POLİKLİNİKLERİNE
BAŞVURAN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA 25-OH VİTAMİN D3 VE VİTAMİN
B12 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. EZİN AKTAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi HAMZA ASLANHAN

DİYARBAKIR-2019

TEŞEKKÜR

Hayata gözlerimi açtığım günden bu güne ve ölüme kadar devam edecek olan eğitim sürecinin ilk ve en etkili basamağı olan ve bu günlere gelmemde en çok katkısı olan çok kıymetli aileme; uzmanlık eğitimine başlamamdan bu yana destek ve tecrübelerini esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Tahsin Çelepkolu, Dr. Öğr. Üyesi Pakize Gamze Bucaktepe, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Yılmaz ve özellikle de uzmanlık tezimin hazırlanma aşamasında beni yönlendiren, yardımlarını esirgemeyen ve her daim güler yüz gösteren tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Hamza Aslanhan'a ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterimize, personel ve hemşiremize; beni sabır ve desteğiyle hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabetes Mellitus'un tüm dünyada ve Türkiye'de görülme sıklığı giderek artmaktadır. Mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile artmış morbidite, mortalite ve sağlık maliyetlerindeki artış ile global bir epidemi haline gelmektedir. Bu çalışmada amacımız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine başvuran tip 2 diyabetes mellitus hastalarında D vitamini ve B12 vitamini düzeyini retrospektif olarak değerlendirmek, bunların biyokimyasal parametrelerle ve glisemik kontrol ile ilişkisini saptamak ve değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı, kesitsel bir çalışma olup 01/01/2016-01/01/2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerine başvuran tip 2 diyabetes mellitus tanısı konan 549 hastanın laboratuvar parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle oluşturulmuştur. Toplam 549 tip 2 diyabetes mellitus hastasının B12 vitamini, D vitamini, glukoz, Ca, fosfor, üre, kreatinin, kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, HbA1c düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların 225'i (%40) erkek, 324'ü (%60) kadındı. D vitamini düşük olan hastalarda vitamin B12 düzeyinin de düşük olduğu saptandı ($p=0,002$). HbA1C'si düşük olan hastaların D vitamininin daha yüksek olduğu tespit edildi. D vitamini yüksek olan hasta gruplarının glisemik kontrolünün daha iyi olduğu, HbA1c ve kan plazma glukoz değerlerinin daha düşük olduğu görüldü.

Sonuç: Diyabet hastalarında vitamin D ve vitamin B12 düzeyinin değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda replasmanının yapılması diyabetin kontrol altına alınması ve komplikasyonların önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Diyabetes mellitus, B12 vitamini, D vitamini.

ABSTRACT

Introduction and Aim: The incidence of Diabetes Mellitus (DM) is increasing worldwide as well as in Turkey. Micro and macrovascular complications are becoming a global epidemic with increased morbidity, mortality and health costs. The aim of this study is to evaluate vitamin D and vitamin B12 levels retrospectively in patients with type 2 diabetes mellitus who applied to Dicle University Medical Faculty Hospital and to determine the relationship between vitamin D and B12 levels with biochemical parameters and glycemic control.

Materials and Methods: This retrospective, descriptive, cross-sectional study was conducted in 549 patients with type 2 diabetes mellitus who applied to Dicle University Medical Faculty outpatient clinics between 01/01/2016-01/01/2018 retrospectively. Data of 549 type 2 diabetes mellitus patients were compared in terms of Vitamin B12, vitamin D, glucose, Ca, phosphorus, urea, creatinine, cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, HbA1C levels.

Results: 225 (40%) of the patients were male and 324 (60%) were female. Vitamin B12 levels were found to be lower in patients with low vitamin D levels ($p = 0.002$). Patients with low HbA1C had higher vitamin D levels. Patients with high vitamin D levels were found to have lower levels of HbA1c and blood plasma glucose levels with better glycemic control.

Conclusion: The evaluation of vitamin D-vitamin B12 levels in diabetic patients and the replacement of them when necessary are important for controlling diabetes and preventing complications.

KEYWORDS: Diabetes mellitus, vitamin B12, vitamin D.

TABLO ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 2.1. TURDEP I-II karşılaştırmalı grafiği

Tablo 2.1. İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar

Tablo 2.2. Alfa glukozidaz inhibitörleri

Tablo 2.3. İnsülinomimetik ilaçlar

Tablo 2.4. İnsülin salgılatıcı ilaçlar

Tablo 2.5. İnsülinler

Tablo 5.1. Olguların laboratuvar parametreleri

Tablo 5.2. B12 vitamin düzeylerinin D vitamini, HbA1c ve cinsiyete göre gösterimi

Tablo 5.3. Olguların B12 vitamin düzeylerinin diğer parametrelere göre frekansları

Tablo 5.4. B12 ile diğer bazı laboratuvar değerlerinin korelasyon tablosu

Tablo 5.5. B12 'ye göre diğer parametrelerin ortalamalarının dağılımı

Tablo 5.6. D vitamini düzeyine göre diğer parametrelerin frekans tablosu

Tablo 5.7. HbA1c'ye ve cinsiyete göre D vitamini düzeyleri

Tablo 5.8. D vitaminine göre diğer parametrelerin ortalamalarının gösterimi

Tablo 5.9. Genel korelasyon tablosu

Tablo 5.10. HbA1c değerlerine göre diğer parametrelerin ortalamalarının gösterimi

KISALTMA DİZİNİ

ABD	: Amerikan Birleşik Devletleri
ACE-İ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitorü
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
Ark.	: Arkadaşları
DM	: Diyabetes Mellitus
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
K-W	: Kruskal Wallis
MWU	: Man Whitney U
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
IGT	: Impaired glucose tolerance, bozulmuş glukoz toleransı.
IFG	: Impaired fasting glucose, bozulmuş acık glukozu.
IVGTT	: İntravenoz Glukoz Tolerans Testi
st	: saat
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Projesi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
χ^2	: Ki-kare

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TABLO ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ.....	iv
KISALTMA DİZİNİ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. DM sınıflandırılması ve tanı.....	5
2.1.2.1. Sınıflandırma.....	5
2.1.2.2. Tanı	8
2.1.3. Prediyabet ve riskli hastaların taranması.....	10
2.1.4. Etyoloji ve patogenezi.....	11
2.1.4.1. Tip 1 DM patogenezi.....	11

2.1.4.2. Tip 2 DM patogenezi.....	11
2.1.5. DM tedavisi	12
2.1.6. DM komplikasyonları.....	15
2.1.6.1. Akut metabolik komplikasyonlar.....	15
2.1.6.1.1. Diyabetik ketoasidoz	15
2.1.6.1.2. Hiperosmolar hiperglisemik durum.....	16
2.1.6.1.3. Somogy ve Dawn fenomeni.....	17
2.1.6.1.4. Hipoglisemi koması.....	17
2.1.6.2. Kronik komplikasyonlar.....	18
2.1.6.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar.....	18
2.1.6.2.1.1. Nefropati.....	18
2.1.6.2.1.2. Retinopati.....	18
2.1.6.2.1.3. Nöropati.....	18
2.1.6.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar.....	18
2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus ile B12 Vitamini ve D Vitamini.....	19
2.2.1. D Vitamini.....	19
2.2.2. B12 Vitamini.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR.....	43



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endokrin hastalıkların en başında gelen diabetes mellitus (DM); patogenezi etyolojisi ve genetik zemini açısından birden fazla hastalığı içeren hastalık grubudur. Temelde insulinin salgılanması ya da etkisinde yetersizlikle sonuçlanan fizyopatolojisi vardır. Karbonhidrat, protein, ve yağ metabolizmalarında bozukluklarla ilerleyen bir hastalıktır. Bu hastalıkta; hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi akut komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Kronik komplikasyonlar olarak nefropati, retinopati, nöropati, artropati gibi organ hasarları görülebilmektedir (1,2).

Diyabete sekonder meydana gelen üretkenlik kayıplarının, diyabetle ilişkili tıbbi maliyetlerin yarısına yakın olduğu ifade edilmektedir (3). Tıbbi bakım maliyetleri aileler ve hastalar dolayısıyla toplumun bütünü için ciddi ekonomik yük teşkil etmektedir (3,4).

Tip 2 DM ve D vitamini ilişkisi, ilk kez insülin salınımının bozulması ve 6 ay süre ile D vitamini verildikten sonra insülin salınımının normale döndüğünün gözlenmesi ile gündeme gelmiştir (5). D vitamini ile tip 2 DM arasındaki fizyolojik ilişki detaylı bir şekilde incelenmiştir. D vitamini yetersizliği, glukagon salınımını değiştirmeden insülin salınımını azaltmaktadır (6,7). D vitamini reseptörleri; beta hücrelerinde ve periferde, insüline cevap veren iskelet kası ile yağ dokusu gibi hedef dokularda ve çeşitli hücrelerde bulunmaktadır (8-10). D vitamini, beta hücrelerinde bulunan reseptörleri uyarak insülinin salınmasını ve pankreasta bulunan D vitamin bağımlı kalsiyum bağlayan proteinlerin aktifleşmesini sağlamaktadır. D vitamininin glukozu cevap olarak glukoz toleransının sürdürülmesi için gerekli olan normal insülin salınımından sorumlu olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca düşük D vitamini düzeyinin, mikrovasküler komplikasyonlardan çok, makrovasküler komplikasyonlara neden olduğu belirtilmiştir (11). Tip 2 DM; insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile ortaya çıkmaktadır (12). Hayvan çalışmalarında D vitaminin, insülin duyarlılığı ve salınımı ile glukoz toleransının sürdürülmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (13).

Tip 2 DM hastalarında tedavide hayat tarzı değişikliğinden sonra her aşamada önerilebilecek ilaçların başında metformin gelmektedir (2). Metformin, bu nedenle tedavide bir köşe taşı olarak görülür ve hastalarda en çok reçete edilen anti-diyabetik ilaçtır (14). Genellikle hastaların çoğunda iyi tolere edilen (hafif gastrointestinal yan etkiler hariç) anti-hiperglisemik bir ajandır ve tip 2 DM ile ilişkili kardiyovasküler morbidite ve mortalitede mükemmel iyileşme ile karakterizedir (15). Metformin ile ilişkili sayısız klinik fayda nedeniyle, kullanımıyla ilişkili potansiyel olumsuz sağlık etkileri olan bazı yan etkiler genellikle göz ardı edilir ve nadiren incelenir. Bu yan etkilerden biri B12 vitamini eksikliğidir (16).

Tip 2 DM'li hastalarda B12 vitamin eksikliğinin değerlendirilmesi klinik olarak önemlidir. B12 vitamin eksikliği periferik nöropati olarak ortaya çıkabilir ve metformin tedavisi alan hastalarda diyabetik nöropati ile karıştırılabilir (17,18).

Bu çalışmada amacımız Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında D vitamini ve B12 vitamini düzeyini değerlendirmek, bunların biyokimyasal parametrelerle ve glisemik kontrol ile ilişkisini saptamak ve değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Endokrin hastalıkların en başında gelen diabetes mellitus (DM); patogenezi etyolojisi ve genetik zemini açısından birden fazla hastalığı içeren hastalık grubudur. Temelde insulinin salgılanması ya da etkisinde yetersizlikle sonuçlanan fizyopatolojisi vardır. Karbonhidrat, protein, ve yağ metabolizmalarında bozukluklarla ilerleyen bir hastalıktır. Bu hastalıkta; hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi akut komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Kronik komplikasyonlar olarak nefropati, retinopati, nöropati, artropati gibi organ hasarları görülebilmektedir (1,2).

2.1.1. Epidemiyoloji

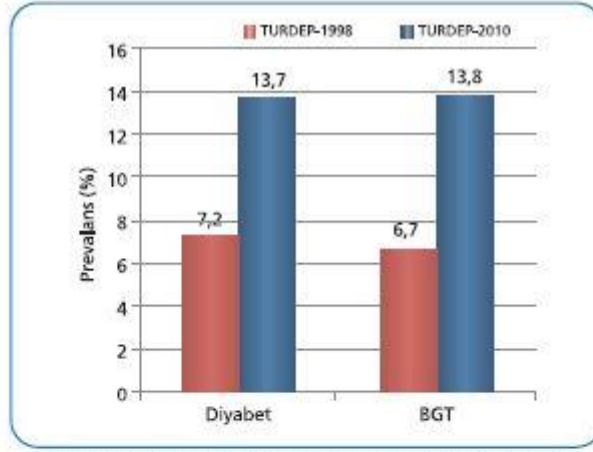
DM olan bireylerin sayısı 1980’de 108 milyon olup 2014’te 422 milyona ulaşmıştır. Onsekiz yaş üstü bireyler arasında diyabetin genel yaygınlığı, 1980’lerde %4,7 olup, 2014’te %8,5’e ulaşmıştır. Dünya genelinde geri kalmış olan ve gelişmekte olan ülkelerde diyabet prevalansı hızla artmaktadır. 2015 yılında 1,6 milyon ölümün diyabetten kaynaklandığı düşünülmektedir. Hiperglisemiye bağlı ölümlerin hemen hemen yarısı 70 yaşından önce gerçekleşmiştir. DSÖ, 2030 yılı için diyabetin 7. en sık ölüm nedeni olacağını öngörmektedir (19).

Son dekatlarda, tip 2 diabetes mellitus prevalansı ABD’de ve Dünya çapında çarpıcı bir şekilde artmıştır (20,21). ABD ergen popülasyonunda, tip 2 DM’nin adolesan diyabetinin yaklaşık yarısını oluşturduğunu ve bu vakaların üçte birinin teşhis edilmediğini belirten çalışmalar vardır (22). ABD’de tanı konmamış diyabetle ilgili ekonomik maliyetler 2007’den 2012’ye kadar %83 artarken, teşhis edilen diyabetin ekonomik maliyetleri 2007’den 2012’ye kadar %41 artmıştır (23).

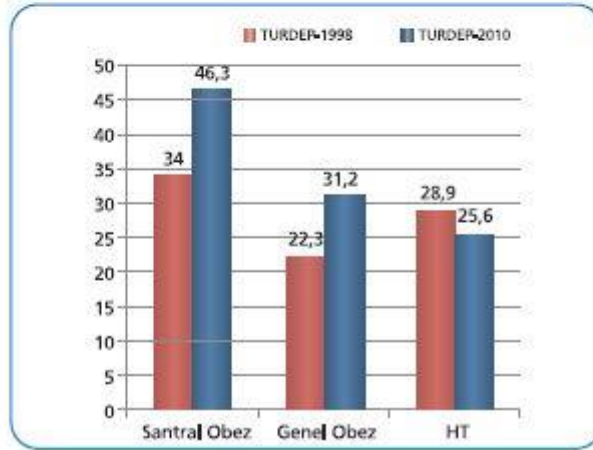
Son on yılda diğer ülkelerde, tüm tip 2 DM hastalarında tanı almamış tip 2 DM hastalarının yüzdesi, İran’da %30, Almanya’da %50 ve Çin’de yaklaşık %75 olarak bildirilmiştir (24-27). Uluslararası Diyabet Federasyonu Diyabet Atlası’na göre, Güney-Doğu Asya, Batı Pasifik ve Afrika gibi bazı gelişmekte olan bölgelerde,

teşhis edilmeyen tip 2 DM'li kişilerin oranı tip 2 DM tanısı alan hasta popülasyonuna eşit veya ondan daha fazla olarak bulunmuştur (24-27).

Türkiye’de diyabet prevelansı ile ilgili yapılan çalışmalarda TURDEP I ve II’nin değerlendirildiği bir raporda, 2030 yılı için yapılan diyabet hastası tahminlerine 2010’lu yıllardan ulaşıldığını ortaya koymuştur. 1998-2010 yılları arasında diyabet prevelansı %90 artış göstererek %13,7 olmuştur (Şekil 2.1). Aynı şekilde bozulmuş glukoz toleransı (BGT) da %107 oranında ve obezite %40 oranında artış göstermiştir. TURDEP II sonuçlarında diyabetin en sık görüldüğü şehir %20,7 olarak Malatya en az görüldüğü şehir de %9,1 ile Trabzon olarak bulunmuştur (28).



Şekil 12. TURDEP I'den TURDEP II'ye geçen dönemde diyabet ve BGT oranlarındaki değişim [20].



Şekil 2.1. TURDEP I-II karşılaştırmalı grafiği (28)

2.1.2. DM sınıflandırılması ve tanı

2.1.2.1. Sınıflandırma

Diyabetin sınıflandırılması tedavinin planlanması açısından önemli olmakla birlikte her zaman kolay olamayabilmektedir. Bazı hasta gruplarında; özellikle adölesanlarda hastalığın sınıfı her zaman net bir şekilde ortaya konamayabilir. Başlangıçta sınıflandırılanların %10'u tanı sonrasında tekrar değerlendirme gerektirebilmektedir (29).

Tanısal zorluk açısından son yıllarda tip 1 DM benzeri diyabetin daha ileri yaşlarda ortaya çıkan bir formundan bahsedilmektedir. Buna latent otoimmün diyabet (LADA) denilmektedir. Tip 1 DM'ye yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Bir diğeri ise tip 2 DM fenotipli obezlerde görülebilen tip 1 DM olgularıdır ki bunlara da hibrid diyabet, duble diyabet, tip 3 diyabet, dual diyabet gibi adlandırmalar yapılmıştır (2).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1997 yılında tip 1 DM, tip 2 DM, diğer tipler ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak önerilen klasik sınıflama ufak eklemelerle ve güncellemelerle hala kabul edilmektedir (30).

Sınıflandırmanın patogenezi için ortaya atılan bir hipotez de; tip 1 DM ve tip 2 DM'nin farklı genetik zeminlerde gelişen insülin rezistans bozukluğu olduğudur. Bu hipoteze hızlandırıcı hipotez denilmektedir. İki tip arasındaki fark ise tip 1 DM'nin daha duyarlı olan genotipte daha hızlı DM yaptığı olarak anlatılmıştır (31,32).

Ayrıca oksidatif stresin, birçok metabolik stresin ve artmış serbest radikallerin de DM patogenezinin ve komplikasyonlarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (33,34).

DM sınıflandırması için ADA'nın oluşturduğu en son tablo şu şekildedir (1,2):

I. Tip 1 DM (İnsülin yetersizliği ile sonuçlanan β -hücre yıkımı vardır)

A. İmmun aracılıklı

B. İdiyopatik

II. Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile)

III. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 3. Kromozom, APL1 (MODY14)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Lipoatrofik diyabet
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Kistik fibroz
- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Neoplazi
- Pankreatit
- Hemokromatoz
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Akromegali
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Glukokortikoidler
- Nikotinik asit
- α -İnterferon
- Pentamidin
- Diazoksid
- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- Fenitoin
- Proteaz inhibitörleri
- β -adrenerjik agonistler
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Statinler
- Vacor

- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- “Stiff-man” sendromu
- Anti insülin-reseptör antikolları
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Down sendromu
- Alström sendromu
- Klinefelter sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Porfiria
- Huntington korea
- Miyotonik distrofi
- Prader-Willi sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Turner sendromu
- Diğerleri

H. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Koksaki B
- Sitomegalovirus
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

2.1.2.2. Tanı

Diabetes Mellitus için ADA başta olmak üzere uluslararası kabul görmüş çalışma gruplarına göre kesin tanı kriterleri şöyledir:

1. HbA1c'nin %6,5 (≥ 48 mmol/mol) veya üzerinde olması

2. Rastgele bakılan plazma glukozu değerinin 200 mg/dl($\geq 11,1$ mmol/L) veya üzerinde olması
3. Açlıkta değeriendirilen plazma glukozunun 126 mg/dL($\geq 7,0$ mmol/L) veya üzerinde olması
4. OGTT sonrası ikinci saatte venöz kanda glukozun 200 mg/dL($\geq 11,1$ mmol/L) veya üzerinde olması

Açlık plazma glukozunun normal ve hastalık düzeyi olarak belirlenen sınırları için de bazı kavramlar kullanılmaktadır (1,2,35-38):

Açlıkta bakılan kan şekeri ölçümünün 100-125 mg/dL(5,6-6,9 mmol/L) olarak sonuçlanmasına bozulmuş açlık glukozu(IFG) denilmektedir. OGTT sonrası eğer ikinci saatte kan şekeri 140-199 mg/dL(7,8-11,0 mmol/L) aralığında ise bu da bozulmuş glukoz toleransı(IGT) olarak isimlendirilir. IFG ve IGT aynı hastada birlikte de görülebilir. HbA1c DM açısından riskli bireyin gidişatını öngörmeye önemlidir. Bu yüzden %5,7 ile 6,5 arasında olan değerlerde OGTT yapılarak tanısal kesinlik elde edilmelidir.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT)

Bireylerin diyabet riskini ve glukoz toleransını değerlendirmek amacıyla Oral glukoz tolerans testi (OGTT) geliştirilmiştir. Günümüzde OGTT daha çok gestasyonel diyabetes mellitus ve tip 2 DM'nin kesinleştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

OGTT önerilen hasta grupları şöyle sıralanabilir (1,2,39):

- Rastlantısal olarak bakılan plazma glukoz değeri IFG veya IGT olarak sonuçlananlar
- GDM taraması için değerlendirilen gebeler
- Ateroskleroz, nöropati, retinopati, periferik damar hastalığı veya koroner damar hastalığı neden olarak DM'nin düşünüldüğü bireyler
- Travma, cerrahi, stres gibi metabolizmanın değiştiği durumlarda hiperglisemi ya da glukozüri saptanan bireyler

Test öncesinde 3 gün karbonhidrattan zengin diyet alınır ya da beslenme açısından herhangi bir kısıtlamaya gidilmeden normal aktivite ve beslenme uygulanır. Test uygulanacak birey ağır stres durumunda, hastalıkların akut döneminde olmamalıdır. Plazma glukozunu değiştirecek ilaç almamalıdır. 10-12 saatlik bir açlık sonrasında sabah teste başlanır. Bazal kan örneği alındıktan sonra beş dakika içerisinde, kg başına 1,75 g (maksimum 75 g) glukoz içeren solusyon (%25-30'luk) bireye içirilir ve kan numuneleri 0. , 60. ve 120. dakikalarda tekrar alınır.

OGTT'de; gebe olmayan bireyler için öncelikle 75 g glukoz verilir. Ardından ikinci saat plazma glukoz değerine bakılır. 200 mg/dL($\geq 11,1$ mmol/L) ve üzerinde sonuç diyabet için tanısaldır. Gebelik durumunda ise (24-28. gebelik haftalarında) tek aşamalı (75g) ve iki aşamalı (50-100g) OGTT uygulanabilir. 75 g tek aşamalı OGTT'de (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups-IADPSG konsensüsü); açlık 92 mg/dL(5,1 mmol/L), 1.st 180 mg/dL(10,0), 2.st 153 mg/dL(8,5 mmol/L) değerleri sınır olarak belirlenmiştir. Sonuçta bir değer dahi bu sınırlara eşit ya da yüksek olması tanısaldır. İki aşamalı testte (National Institutes of Health-NIH konsensüsü) ise önce 50 g glukoz verilir. Eğer 1.st sonundaki ölçüm 140 mg/dL(7,8 mmol/L) ve üzerinde ise ikinci aşamaya geçilir ve 100 g glukoz verilir. Açlık 95 mg/dL(5,3 mmol/L), 1.st 180 mg/dL(10,0 mmol/L), 2.st 155 mg/dL(8,6 mmol/L), 3.st 140 mg/dL(7,8 mmol/L) değerleri sınır olarak belirlenmiştir. Ölçülen iki veya daha fazla değer bu sonuçlara eşit ya da üzerinde olursa GDM tanısı konulabilir. Tek aşamalı ve iki aşamalı testin birbirine üstünlüğü ile ilgili farklı görüşler mevcuttur (1,2,39-41).

2.1.3. Prediyabet ve riskli hastaların taranması

IGT, IFG ya da IFG+IGT olan kişiler ve HbA1c değeri %5,7 ile 6,4 arasında bir değerle sonuçlanan bireyler prediyabet olarak değerlendirilmelidir. Bu kişilerin glukoz metabolizması normal fizyoloji ile işlememektedir. Diyabet ve makrovasküler komplikasyonlar açısından takip edilmelidirler (41,42).

Diyabet açısından taranması gereken gruplar ise şöyledir (43,44):

1. 40 yaşından sonra 3 yılda bir açlık plazma glukozuna bakılması gerekir.

2. Beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olan obez ya da kilolu ve santral obezitesi (bel çevresi kadında ≥ 90 cm, erkekte ≥ 96 cm) olan bireylerin, risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha erken yaşlardan başlayarak sık araştırılmaları gerekir.

- 1. ve 2. derece akrabalarında DM olan bireyler
- 4 kg üstünde bebek doğuran kadınlar veya eski GDM tanısı olan kadınlar
- Arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg üzeri olan kişiler veya antihipertansif tedavi kullananlar
- Dislipidemisi olan bireyler
- Polikistik over sendromu olan kadınlar
- Koroner, serebral, veya periferik vasküler hastalığı bulunan kişiler
- İnsülin direnci olan bireyler (akantozis nigrikans gibi bulgu ya da klinik)
- 2500 gr altında doğan bebekler
- Fizik aktivitesi az olan sedanter hayat tarzına sahip kişiler
- Organ nakli yapılmış kişiler

2.1.4. Etiyoloji ve patogenezi

2.1.4.1. Tip 2 DM patogenezi

Tip 2 DM’de ön plana çıkan temel fizyopatoloji insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalmadır (46).

İnsülin direnci; hücrelerdeki reseptörlerde meydana gelen bozukluk neticesinde glukozun hücre içine geçişi bozulur. İnsülinin etkisi periferik dokularda bozulur ve kas yağ dokusu glukozu yeterince tutamaz. Genellikle obez ve aşırı kilolu hastaların insülin direnci yüksektir. İnsülin direnci, hastalığın daha sonraki dönemlerinde insülin sekresyonunda azalmayla ilerler. Dolayısıyla kan glukozuna karşı yeteri kadar pankreatik insülin salgılanamaz. Yıllar ilerledikçe β hücre rezervi de azalır (47,48).

2.1.4.2. Tip 1 DM patogenezi

Pankreasda β -hücrelerinin yıkımı tip 1 DM patogenezi açısından neden ve sonuçtur. Uzun yıllar otoimmünite sonucunda β -hücre yıkımı meydana gelir. Diyabetin ortaya çıkması ise belli bir eşiğin aşılmasıyla olur. (49).

Tip 1 DM iki alt grup olarak incelenebilir. Tip 1A DM β hücrelerinin otoimmün olarak yıkılmasıyla oluşur. Tip 1B DM’de ise yıkım otoimmüniteye bağlı değildir. Tip 1A DM yıllarca asemptomatik gidip çevresel ajanların tetiklemesiyle birden ortaya çıkabilir (1,2).

2.1.5. DM tedavisi

Tedavide esas olan diyet ve egzersiz önerileri sunmaktır. Bununla glisemik kontrol sağlanamayan hastalar için farmakolojik tedaviye geçilebilir. ADA günlük alınması gereken total kalorinin %45-65 karbonhidrat ,%25-35 yağ (en az %7 doymuş yağ) ve %10-35 protein içerikli olması gerektiğini önermektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda karbonhidrat alımını kısıtlamak, kalori alımını azaltmak ve yağları monosatüre yağlarla değiştirmek HDL’yi yükseltip kilo kaybı sağlayarak tedaviye katkı sağlar. Karbonhidrat sayımının hastalara öğretilmesi ve nefropati gelişen hastalarda protein kısıtlaması da öneriler arasındadır. ADA diyetisel fiber (hububat, fasulye...) alınmasını da önermektedir. Glisemik indeksi düşük gıdaların tüketilmesi tokluk kan şekerlerinde düşüş sağlayabilir (50).

Diyabetlilerde önerilen fiziksel egzersiz ise tempolu yürüme, koşma, yüzme gibi sporlardır. Haftada toplam 150 dk olacak şekilde en az 3 gün (gün aşırı şekilde) spor yapılmalıdır (2).

Farmakolojik tedavide ise en başta metformin olmak üzere oral antidiyabetik ilaçlar kullanılabilir. Metformin tip 2 diyabet hastalarında ilk seçilecek ilaçtır. Gerektiğinde diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombine edilebileceği gibi insülinle de kombine edilip kullanılabilir. Metforminin etki yeri asıl olarak karaciğerdir. Hepatik glukoneogenezi ve lipogenezi baskılayarak etki eder. Metforminin 1,5-3 saatlik bir yarılanma ömrü vardır. Plazma proteinlerine bağlanmadan ve metabolize edilmeden böbreklerden atılır. Metformin maksimum dozu 2550 mg olsa da 2000 mg üzerinde

yararı az değişir. Metformin böbrek yetersizliği gelişen hastalarda dikkatle kullanılmalı hatta gereğinde kesilmelidir. Metforminin en sık yan etkileri gastrointestinal sistemde olabilen diyâre, bulantı, kusma gibi abdominal rahatsızlık yaratmasıdır. Hipoglisemi terapötik dozlarında oluşmaz. Laktik asidoz yan etki olarak çok az bildirilmiştir. Tez konumuzla ilgili olan yan etkisi terminal ileumda kalsiyum bağımlı vitamin B12 ve instirinsik faktör emilimini bozmasıdır. Bu yüzden makrositer bir anemi ya da periferik nöropati gelişen hastalarda özellikle taranmalıdır (50).

Tedavide kullanılan diğer ilaçlar ise aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (2):

Tablo 2.1. İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	500, 850, 1000 mg tb	500-2500 mg	Günde 1-3 kez, aç karnına, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg 'dan başlanıp doz tedricen artırılır)!(*)
Metformin uzun salınımlı	500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, aç karnına, yemekte veya tok, tercihen akşam(**)
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Rosiglitazon(*)	4-8 mg tb	2-8 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız

(*)Ülkemizde kullanımdan kaldırılmıştır. (**)Metformin aç karnına alındığında biyoyararlanımı daha yüksektir, ancak yemekle birlikte veya yemekten sonra alındığında gastrointestinal yan etkileri daha hafiftir.

Tablo 2.2. Alfa glukozidaz inhibitörleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol	25, 50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeğin başlangıcında

Tablo 2.3. İnsülinomimetik ilaçlar

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
İncretin mimetik (GLP-1A)	Eksenatid	5, 10 µg kartuş	Başlangıç dozu: 10 µg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Eksenatid XR ^(*)	2 mg flakon, kartuş	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Liraglutid	6 mg/ml kartuş ^(**)	Başlangıç dozu: 0.6 mg İdame: 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
	Liksisenatid	150 µg/3 ml hazır kalem	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
	Albiglutid ^(*)	30-50 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Dulaglutid	0.75 mg/0.5 ml, 1.5 mg/0.5 ml tek doz hazır kalem	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
	Semaglutid ^(*)	(1.34 mg/ml) 0.25-0.5 mg ve 1 mg dozlu kalem	Başlangıç dozu: 0.25 mg İdame: 0.5-1 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
Amilin mimetik	Pramlintid ^(*)	1000 µg/ml 1.5 ve 2.7 ml kalem kartuş	Tip 1 diyabette: 45-180 µg Tip 2 diyabette: 180-360 µg	Günde 3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. injeksiyon
İncretin artırıcı (DPP4-I)	Sitagliptin	25, 50, 100 mg tb	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50 mg tb	100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin ^(**)	6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

^(*)Ülkemizde ruhsatlı değildir. ^(**)Ülkemizde bazı formları mevcut değildir.

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, DPP4-I: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, Eksenatid XR: Uzun salınımlı (etkili) eksenatid.

Tablo 2.4. İnsülin salgılatıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar)			
Glipizid	5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı form	2.5, 5, 10 mg tb	5-10 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tb	30-120 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	2.5, 3.5, 5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	1.5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

Tablo 2.5. İnsülinler

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
KISA/HIZLI ETKİLİ				
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 st	5 - 8 st	Berrak
Lispro U100 & U200	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Lispro U200 ^(*)	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100 ^(**)	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Aspart	<15 dk	1 - 3 st	3 - 5 st	Berrak
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 st	Berrak
Regüler İnhaler ^(**)	<5 dk	20 - 40 dk	3 st	Toz
Çok Hızlı Etkili Aspart ^(**)	4 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500 ^(*)	30 dk	2 - 4 st	<24 st	Berrak
NPH	1 - 2 st	4 - 10 st	>14 st	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3 - 4 st	6 - 8 st (≈Piksiz)	20 - 24 st	Berrak
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Glargin U300	90 dk	Piksiz	26 st	Berrak
Degludec U100 & U200	30 - 60 dk	Piksiz	>30 st	Berrak
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 st	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 st	18 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 30/70	10 - 20 dk	1.6 - 3.2 st	14 - 24 st	Bulanık
Deg/Asp 70/30	14 - 72 dk	2 - 3 st	>24 st	Berrak

^(*)Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi doza bağlıdır. Yüksek dozlarda etki süresi uzar.

^(**)Ülkemizde ruhsatlı değildir.

NPH: Nötral protamin Hagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec.

Diyabet tedavisinde farmakolojik tedavi ve hayat tarzı değişikliğinin sonucunda beklenen hedef açlık ve tokluk kan şekerlerinin ideale çekerek HbA1c’de düşüş sağlamaktır (2).

2.1.6. DM komplikasyonları

2.1.6.1. Akut metabolik komplikasyonlar

2.1.6.1.1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)

DKA, tip 1 DM’nin başlangıç belirtisi olabilir. Tip 2 DM hastalarında ise travma, sepsis gibi ağır stres durumlarında gerçekleşir. Hayatı tehdit eden tıbbi acil bir durumdur. Tedavi edilmezse koma ve ölüm gerçekleşebilir. Hastalar genellikle bilinci bulanık, ağızda aseton kokusu ve hızlı-derin solunum ile başvururlar.

Hastalarda temel problem insülinin yokluğu ve dehidratasyondur. Tedavide sıvı replasmanı yapılır ve insülin verilir (50).

DKA kriterleri (50):

1. Hiperglisemi olması; 200 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerinde kan şekerinin olması
2. Metabolik asidoz olması; venöz pH<7,30 Plazma HCO₃ <15 mEq/L (15 mmol/L)
3. Ketonemi ve ketonüri olması

2.1.6.1.2. Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD)

HHD, serum glukoz konsantrasyonlarında yükseklik ve ketozisi olmadan osmolalitede aşırı yükselmeler ile sonuçlanan metabolik durumdur. Bu durum insülin eksikliğinden ve glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu gibi artan kontrinsülinler hormonlardan kaynaklanır. Hiperglisemiye neden olan durum; glukoneogenezin artması, glikojenolizinin artması ve ayrıca kas başta olmak üzere periferik dokularda glukozun tüketiminin yetersiz olması nedeniyledir. Hücre dışındaki ozmolariteyi arttıran durum glukozun venöz kanda artışıdır. Bunun sonucunda hücrelerden su çeken bir ozmolar gradient oluşur. Zamanla ozmotik diürez de artmaktadır. Sonuçta oluşan hipovolemi de GFR'de düşüşe neden olmaktadır (51,52).

DKA'nın fizyopatolojisi insülin yokluğuna bağlanırken HHD ise dehidratasyona bağlanır. DKA ve HHD, oluşumu açısından birbirine yakın iki tablodur. DKA'da insülin olmadığı için neticede baskılanamayan lipoliz keton oluşumuyla sonuçlanır. HHD'de lipolizi baskılanır çünkü az da olsa insülin vardır. Bu keton cisimlerinin oluşumunu engeller. Ayrıca HHD hastalarında insülin/glukagonun yüksek olması da ketonemiye engellemektedir (52,53).

Her iki metabolik durumun da tedavisi uygun sıvı replasmanı yapıp elektrolit dengesini korumaktır. DKA'da ayrıca insülinin yerine konması da tedavi sürecine katkısı açısından önemlidir (51-53).

HHD kriterleri (50-54):

- 1.Hiperglisemi olması; kan şekerinin 600 mg/dL'nin üzerinde olması
- 2.Metabolik asidoz olmaması; pH>7,30 - Serum HCO₃ >18 mEq
- 3.Serum ozmolalitesinin artması
- 4.Ketonemi ve ketonüri olmaması ve mental değişiklik olması

2.1.6.1.3. Somogy ve Dawn fenomeni

Tip 2 DM hastalarının bazen insülin kullanması gerekebilmektedir. İnsülin kullanımının sonucunda hastalarda insülinin etkisi bazen gece hipoglisemisi olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu hipoglisemiye cevap olarak artan kontrinsüliner hormonlar sabah ölçülen açlık plazma glukozunu yükseltebilmektedir. Buna Somogy fenomeni denmektedir. Uygulanması gereken tedavi gece uygulanan uzun etkili insülinin dozunda düşüş yapmaktır. Sabahları olan hiperglisemi bazen de gece uygulanan uzun etkililinin az olmasından kaynaklanabilmektedir. Buna da Dawn fenomeni denir. Gece uygulanan dozda artış gereklidir. Bu ikisinin ayrımı ve uzun etkili dozunun düzenlenmesi için gece kan şekeri ölçümü şarttır (55-57).

2.1.6.1.4. Hipoglisemi koması

Tip 2 DM hastalarında insülin tedavisiyle sık gelişebilecek komplikasyonlardandır. Hastalığın süresi uzadıkça gelişebilecek komplikasyonlara otonom nöropati de eklenmektedir. Bu durum hipoglisemi riskini arttırmaktadır. DKA gibi saatler boyunca süren bir duruma sekonder olarak değil anlık da gelişebilir. Dakikalar içinde meydana gelebilir. Nöroglükopenik bulgular (halsizlik, baş ağrısı, uyuklama, konvulziyon, konsantrasyon güçlüğü, davranış değişikliği, koma) ve otonom aktivasyon (açlık, terleme, tremor, solukluk, görme bulanıklığı çarpıntı, gibi) görülebilir. Bazı hastalarda stres hormonlarının cevabının gelişmemesi belirtisiz hipoglisemilere (hypoglycemia unawareness) sebep olabilir. Özellikle asemptomatik hipoglisemiler geceleri meydana gelebileceği için daha dikkatli olunmalıdır. Akşam vaktinde uygulanan orta etkili insülinin gece ilerleyen saatlerde verilmesi ve geceleri ara öğünün verilmesi hipoglisemilerin sıklığını azaltma açısından faydalı olabilir (43,50). Günümüzde kullanıma giren insülin pompalarının

hipoglisemi ataklarını azaltacağı daha kontrollü bir kan şekeri düzeyi sağlayacağı öngörülmektedir (58-60).

2.1.6.2. Kronik komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.1.6.2.1.1. Nefropati

Diyabetik nefropati mikroalbuminüri ile bulgu vererek ortaya çıkar. Mikroalbuminüri, bir günde 300 mg altında albümin kaçacağını ifade etmektedir. Mikroalbuminürinin nefropatinin erken saptanması ve nefropati ilerlerse oluşacak aşikar proteinürinin engellenmesi açısından DM hastalarında mutlaka taranmalıdır. Nefropati ilerlerse hastayı diyalize bağımlı hale getirebilir. Mikroalbuminüri için risk faktörleri başlıca; sigara, glisemik kontrolün zayıf olması ve hipertansiyodur. ACE inhibitörleri ile tedavi edilmeli ve risk faktörleri değerlendirilmelidir (61-63).

2.1.6.2.1.2. Retinopati

Diyabetik retinopati; nonproliferatif ve proliferatif evre olarak incelenir. Maküler ödem her aşamasında görülebilir. Tip 2 DM olan hastaların %20'si tanıda retinopatiye sahiptir. Tedavide fotokoagülasyon ve anti VEGF uygulamaları yapılır. Diyabetik hastalarda göz komplikasyonu olarak glokom ve katarakt da görülebilir (50).

2.1.6.2.1.3. Nöropati

Nöropati periferik ve otonom olarak ortaya çıkabilir. Distal ve simetrik biçimde gelişen periferik nöropati en sık görülen formudur. Eldiven çorap tarzı işlev kaybıyla ortaya çıkabilir. İlk başta duyuşal tutulum olur. Nöropatiye sekonder ayak ülserleri gelişebilir. Nöropati izole periferik olarak da görülebilir. Diyabetik amiotrofi görülebilir. Otonom nöropati ile ise gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemde problemler görülebilir (50).

2.1.6.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlarda en sık mortalite sebebi olarak kardiyovasküler hastalık göz önüne alınmalıdır. LDL kolesterolün düşürülmesi riski azaltmak için esastır. ADA tansiyonun da düşük tutulmasını yararlı bulmuştur. Düşük doz asetil salisilik asit kullanımı da öneriler arasındadır. Ayrıca DM’li hastalarda ateroskleroz belirgin olarak arttığı için aort ve diğer büyük damarların bifürkasyon olan yerlerinde aterosklerotik plak daha fazla görülebilir. Alt ekstremitte damarlarında bu etki görüleceği için ayaklarda gelişebilecek hasarları önlemek açısından önemlidir (50).

2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus ile Vitamin B12 ve D Vitamini

2.2.1. D Vitamini

D vitamini; sterol yapıda olup vücutta sentezlenerek hormon ve hormon öncülü olarak işlev görür. En önemli etkisi kalsiyum ve fosforun emiliminin ve vücutta tutulmasının artırılarak kemik mineralizasyonunu sağlamasıdır. Ayrıca, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur. D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde ve Dünya’nın farklı yerlerinde yapılan çalışmalar D vitamini yetersizliğinin yaygınlığını ortaya koymuştur. Yeterli D vitamini alımı ve serumda optimum D vitamini düzeyinin korunması sadece kemik, kalsiyum ve fosfor metabolizması için değil aynı zamanda genel sağlık ve iyilik hali için de çok önemlidir. Global sağlık problemi olarak D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin, geniş spektrumlu akut ve kronik hastalıklar için bir risk olması muhtemeldir (64).

D vitamini eksikliği, çocuklukta ve gelişme çağında kemiğin deforme edici hastalığı olan raşitizme neden olurken; yetişkinlerde kalsiyum dengesindeki bozulma nedeniyle osteomalaziye ve kas metabolizmasında bozukluklara neden olabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda da osteopeni oluşturabilecek D vitamini metabolizması anormallikleri gözlenmiştir. Kas ve kemik gibi dokular dışında, kalp, mide, karaciğer, beyin, cilt, pankreas adacıkları, tiroid, paratiroid ve adrenal bezler ve

başıklık hücreleri gibi diğer birçok D vitamini hedefi bildirilmiştir. T ve B lenfositler, makrofajlar, cilt ve beyin; sadece nükleer vitamin D reseptörünü değil, aynı zamanda hücre içinde D vitamini sentezi için gereken enzimleri de içermesi ile dikkat çekmektedir (6).

Pankreas Beta Hücre Fonksiyonu

Pankreas beta hücre fonksiyonunda D vitamini rolünü destekleyen çeşitli kanıtlar vardır. D vitamini, bazal insülinemiye etkilemiyor gibi görüldüğü halde, glukoz stimülasyonuna sekonder insülin cevabını etkilediği düşünülmektedir. D vitamininin doğrudan etkileri ise beta hücrelerindeki D vitamini reseptörüne bağlanmasına aracılık etmesidir. Ayrıca beta hücrelerinde eksprese edildiği gösterilen 1-alfa-hidroksilaz enzimi tarafından da beta hücresinde D vitamini aktivasyonu gerçekleşebilir. D vitamininin dolaylı etkileri ise bütün hücrelerde olduğu gibi pankreas beta hücresi boyunca da hücre dışı kalsiyumunun düzenlenmesinde önemli rolünün olmasıdır. İnsülin sekresyonu kalsiyum bağımlı bir süreçtir. Bu nedenle kalsiyum değişikliklerinin beta hücre salgılama fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Yetersiz kalsiyum alımının veya D vitamini yetersizliğinin, insülin salınımını etkileyebileceği, hücre dışı ve hücre içi beta hücrelerdeki kalsiyum dengesini değiştirebileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği ile bozulmuş glukoz aracılı insülin salınımı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. D vitamini takviyesinin bazı çalışmalarda insülin salınımını düzelttiğini göstermesine rağmen geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (65,66).

İnsülin direnci

D vitamini, insülin reseptörlerinin ekspresyonunu uyararak ve böylece glukoz taşınması için insülin yanıtını artırarak, insülin etkisini doğrudan tetikleyebilir. Dolaylı olarak ise kalsiyum dengesi üzerinden insülini etkileyebilir. D vitamini; çok dar kalsiyum aralığı gerektiren iskelet kası ve yağ dokusu gibi dokularda insülin salınımı için önemlidir. Kas ve yağ dokusu gibi insülinin hedef dokularındaki kalsiyum değişiklikleri ve bu durumda azalmış GLUT-4 aktivitesinin olması hatalı sinyal iletimi yoluyla periferik insülin direncine neden olabilir. Kesitsel çalışmalarda

düşük D vitamini düzeyi ile düşük insülin duyarlılığı arasındaki ilişki bildirilmiştir. Bazı gözlemsel çalışmalarda da D vitamini veya kalsiyum düzeyi ile insülin direnci arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (65,66).

İnflamasyon

Tip 2 DM'nin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Sistemik inflamasyon esas olarak insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir. Ancak yüksek sitokinler ayrıca beta hücre apoptozunu tetikleyerek beta hücre disfonksiyonunda da rol oynayabilir. D vitamini insülin duyarlılığını artırabilir ve sitokinlerin oluşumunu ve etkilerini doğrudan modüle ederek beta hücrelerinin hayatta kalmasını destekleyebilir (65,66).

2.2.2. B12 Vitamini

Kobalamin diye de isimlendirilen vitamin B12 vücutta sentezlenemeyip dışardan diyetle alınmalıdır. Vücutta B12'ye gereksinim günlük en az 2,5 µg'dır. Hayvansal gıdalar bu ihtiyacın karşılanması için esastır. Normalde insan vücudunda 2 mg karaciğerde, ve 2 mg da vücudun diğer bölgelerinde olmak üzere toplamda 4 mg vitamin B12 deposu bulunmaktadır. Vitamin B12 ihtiyacı olduğunda 3-6 yıl süre kadar bu depo yeterli olur. Karaciğer, böbrek, ve kalp vitamin B12 açısından oldukça zengindir. Kaslar, yumurta, deniz ürünleri, süt ve peynir gibi gıdalar az vitamin B12 içerir. Vejetaryen olan bireylerde yetersiz alıma bağlı B12 eksikliği sık görülür. Ayrıca intrinsek faktör eksikliği, gastrik disfonksiyon varlığı da vitamin B12 eksikliğine neden olabilir. Metformin, kolşisin, kolestiramin ya da proton pompa inhibitörleri-PPI, H2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların kullanımı vitamin B12 eksikliğine neden olabilir. Vitamin B12 eksikliği %3 ila %40 arasında görülür. Diyet ve sosyoekonomik nedenlerden büyük oranda etkilenir. Vitamin B12 eksikliği makrositer anemi ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca son yıllarda hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında rol aldığı da tanımlanmıştır. B12 eksikliğine eşlik eden pek çok hematolojik değişiklikler de söz konusu olabilir (67).

Hem gözlemsel hem de girişimsel çalışmalardan elde edilen kanıtların toplanması, uzun süreli metformin kullanımı ile B12 vitamini eksikliği arasındaki

ilişkiyi ortaya koymuştur (68). Metformin ve vitamin B12 eksikliği arasındaki doğrulanmış ilişkiye rağmen, sorunun gerçek boyutu henüz tam olarak ölçülmemiştir. Önceki çalışmalar, metformine bağlı B12 vitamini eksikliği prevalansının büyük ölçüde değiştiğini ve %5,8 ile %52 arasında değiştiğini göstermiştir (69-71). Bu geniş aralık, eksikliği tanımlamak için seçilen kesim noktalarındaki farklılıkları, katılımcıların ortalama yaşlarını, çalışma ortamları, metformin dozu ve kullanım süresi değişikliklerinden kaynaklanabilir. Nöropati, hematolojik semptom ve bulgular olmadan, B12 vitamini eksikliğinin tek klinik göstergesi olabilir. B12 vitamini eksikliğinin klinik tabloları, son yıllarda nörolojik semptomların ve bulguların daha baskın olduğu yönünde olduğunu ortaya koydu (72).

Klinik olarak, B12 vitamini eksikliğine bağlı oluşan periferik nöropati, tip 2 DM'ninkinden ayırt edilemez. B12 vitamini eksikliği ile ilişkili periferik nöropati ayrıca subklinik kalabilir ve muhtemelen tip 2 DM'ninkiyle etkileşime girebilir. Bu nedenle bu tür nöropatinin diyabetik nöropati olarak yanlış teşhis edilmesi muhtemeldir. B12 vitamini eksikliğinin eşlik ettiği uzun süreli metformin kullanımı, tip 2 DM hastalarında periferik nöropati yükünün artmasına katkıda bulunabilir. Son zamanlarda birçok çalışma, uzun vadeli metformin kullanımı ile B12 vitamini eksikliğinin neden olduğu periferik nöropati arasındaki çelişkili sonuçlarla olan olası bağlantıyı netleştirmeye çalışmıştır (70-71,73,74).

Konuyla ilgili araştırmalarda genellikle birçok zorlukla karşı karşıya kalınır. B12 vitamini, uygun nöronal fonksiyonlar için minimum konsantrasyon gereksinimi henüz belirlenmemiştir. Nöropatinin tip 2 DM'nin kendisinin bir komplikasyonu olabilmesi nedeniyle de zorlanılmaktadır (75).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı, kesitsel bir çalışma olup 01/01/2016-01/01/2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerine başvuran Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı konan 549 hastanın laboratuvar parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle oluşturulmuştur. Dahil edilme kriteri olarak; takipli hasta olması ve en az bir değer olarak çalışılmış olan vitamin B12 ve 25-OH D3 düzeyi olması göz önüne alınmıştır.

24 hastanın trigliserid değeri çok yüksek olduğundan dolayısıyla LDL ölçülemediğinden LDL değerleri 525 hasta üzerinden hesaplanarak değerlendirildi. B12 vitamini üst sınırı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanemizde referans aralığı: 191-663 pg/ml olduğundan B12 değeri 663 pg/ml üstü olan 67 hasta B12 vitamini replasmanı açısından aktif dönemde olabileceği için değerlendirme dışı bırakıldı. B12 vitamini analizleri 482 hasta üzerinden yapıldı.

Vitamin B12 düzeyi Cobas e 601 cihazında elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Veriler değerlendirilirken laboratuvarımızın referans kabul ettiği aralık göz önüne alındı. 25-OH D3 düzeyi için Shimadzu LC- 20 AT cihazı ve HPLC yöntemi kullanıldı. Değer aralıkları 20 ug/L ve altı (yetersizlik), 20 ug/L ile 30 ug/L arası (yetmezlik) ve 30 ug/L üstü (yeterli) olarak belirlendi (76). Glukoz hekzokinaz yöntemiyle, kalsiyum arsenazo-3 yöntemiyle, fosfor fosfomolibdat yöntemiyle, üre üreaz yöntemiyle, kreatinin kinetik alkale pikrat yöntemiyle Architect C8000-C16000 cihazında çalışılmaktadır. Kolesterol, trigliserit, LDL, HDL enzimatik yöntem ve formül hesaplanmaları ile Architect C8000-C16000 cihazında çalışıldı. HbA1c HPLC (boronat affinite metodu) yöntemiyle Premier Hb9210™ - HPLC cihazında çalışılmaktadır. HbA1c için gruplar %7 ve altı, %7-%10 arası ve %10 üstü olarak belirlendi (77).

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows® 18.0 (IBM Corp.,Armonk,USA) programına girilerek analiz edildi. Numerik veriler ortalama ($\pm$ standart deviasyon) ve medyan (min-max) olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogrov-Smirnov testi ile bakılmış olup verilerin normal dağılmadıkları tespit edildi. Bu

yüzden ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi, üçlü karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenler için Chi-kare testi yapıldı.

Parametreler arasındaki ilişkiler için Spearman Korelasyon analizi yapıldı. Anlamlı fark bulunan üçlü karşılaştırmalarda farkı oluşturan grubu tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yine Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bu durumda Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p=0,017$ düzeyi anlamlı alındı (0,05/3 olarak). HbA1c ve 25-OH D3 ikili grupları için de ikili lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz 549 hastanın 225 (%40,9) kişiisi erkek 324 (%59,1)'ü de kadındı. Değerlendirilen olguların yaş ortalamları $55,2\pm13,9$ idi. Minimum yaştaki olgu 18 yaşındaydı, maksimum 93 yaşında bir olgu bulunmaktaydı.

Tablo 5.1'de ayrıntılı bir şekilde gösterildiği üzere diyabetli olgularımızın B12 düzeylerinin genel ortalamasının normal değerlerde olduğu buna karşın D vitamini düzeylerinin normalin altında olduğu göze çarpmaktaydı. HbA1c değerleri ise ortalaması $8,1\pm2,8$ 'di.

Tablo 5.1: Olguların laboratuvar parametreleri ortalama ve medyanları

PARAMETRELER	ORTALAMA $\pm$ SS	MEDİAN(MİN-MAX)
GLUKOZ (mg/dL)	160,3 $\pm$ 91,9	122 (33-676)
KALSİYUM (mg/dL)	9,1 $\pm$ 0,6	9,1 (57-12,1)
FOSFOR (mg/dL)	3,5 $\pm$ 0,7	3,5 (0,9-6,8)
ÜRE (mg/dL)	36,6 $\pm$ 20,8	32 (8-215)
KREATİNİN (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,3	0,8 (0,4-4,3)
KOLESTROL (mg/dL)	195,5 $\pm$ 52,7	191 (66-527)
TRİGLİSERİD (mg/dL)	177,9 $\pm$ 196,4	139 (14,4-3657)
HbA1C (mmol/mol)	8,1 $\pm$ 2,8	7 (5,5-19,8)
D-VİTAMİNİ (µg/L)	17,7 $\pm$ 12,4	15 (2,4-87,9)
HDL (mg/dL)	44,7 $\pm$ 13,1	44,1 (12,2-116,2)
B12 VİTAMİNİ (pg/ml)	371,3 $\pm$ 130	352,7 (97,9-657,3)
LDL (mg/dL)	116 $\pm$ 40	113,7 (12,9-336,5)
YAŞ	55,3 $\pm$ 14	55 (18-93)

D vitamini gruplarına göre B12 vitamini düzeyinin ortalamaları karşılaştırılarak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık ($p=0,02$) olduğu görüldü. (Tablo 5.2). İleri istatistiksel değerlendirme ile bu farkın D vitamini 20'nin altında olan grupta B12 vitamininin daha düşük olmasından kaynaklandığı tespit edildi. Ayrıca D vitamininin yüksek düzeylerinde B12 vitamininin düzeylerinin de yüksek olduğu görüldü. HbA1c gruplarına göre B12 düzeylerinin değişimi istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermiyordu. Cinsiyetler arasında da B12 düzeyleri açısından istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi (Tablo 5.2).

Tablo 5.2: B12 vitamin düzeylerinin D vitamini grupları, HbA1c grupları ve cinsiyete göre ortalamalarının dağılımı

		B12 ORT $\pm$ SD	B12 MEDİAN	P
D VİT (µg/L)	≤20	357,7 $\pm$ 128,7	341,9 (97,9-657,3)	=0,02
	>20-30	389,5 $\pm$ 133,6	364,4 (110,6-654,2)	
	≥30	409,7 $\pm$ 121,4	389,3 (103,9-645,8)	
HbA1C (mmol/mol)	≤7	359,1 $\pm$ 123,8	344,1 (97,9-654,2)	=0,064
	>7≤10	375,4 $\pm$ 128,9	355,2 (103,7-649,6)	
	>10	397,5 $\pm$ 144,8	390,5 (103,9-657,3)	
CİNSİYET	ERKEK	375,6 $\pm$ 131,1	355,9 (97,9-657,3)	=0,343
	KADIN	368,4 $\pm$ 129,5	349,2 (103,9-650,4)	

Tablo 5.3'te B12 düzeylerine göre dağılımlar gösterilmiştir. 34 (%9) hastanın B12 düzeyi 191 pg/ml altındayken 448 (%91) hastanın B12 düzeyi 191-663 pg/ml olarak istenen aralıktaydı. Gerek cinsiyetler, gerek D vitamini, gerekse HbA1c düzeylerine göre bakıldığında istatistiksel açıdan bir farklılık görülmedi. Sayısal açıdan dikkat çeken örneklemin yaklaşık yarısını teşkil eden 291 hastanın B12 vitamin düzeyinin yeterli olup D vitamini düzeyinin ise yetersiz oluşuydu.

Tablo 5.3: Olguların B12 vitamin düzeylerinin normal ve eksik olduğu durumların D vitamini grupları, HbA1c grupları ve cinsiyete göre karşılaştırılması

B12 DÜZEYLERİ		<191	191-663	P
CİNSİYET	K	23 (%67,6)	266 (%59,4)	=0,343
	E	11 (%32,4)	182 (%40,6)	
HbA1C (mmol/mol)	≤7	17 (%50)	229 (%51,1)	=0,462
	>7 -≤10	8 (%23,5)	136 (%30,4)	
	>10	9 (%26,5)	83 (%18,5)	
D VİT (µg/L)	≤20	25 (%73,5)	291 (%65)	=0,415
	20-30	7 (%20,6)	97 (%21,7)	
	≥30	2 (%5,9)	60 (%13,4)	

Tablo 5.4’de görülebileceği üzere; olguların vitamin B12 değerleri HbA1c, Glukoz, HDL ve D vitamini ile pozitif yönde koreleydi. B12 değerlerinin D vitamini düzeyleri ile korelasyonu daha kuvvetliydi ($r=0,162$, $p<0,01$).

Tablo 5.4. B12 ile diğer bazı laboratuvar değerlerinin korelasyon tablosu

PARAMETRELER	B12	HbA1C	D VİT	GLUKOZ	HDL
B12		0,107*	0,162**	0,093*	0,091*

(*Korelasyon $p<0,05$ / **Korelasyon $p<0,01$)

Tablo 5.5 incelendiğinde ise B12 düzeylerine göre diğer laboratuvar parametrelerinin ortalamalarının dağılımı görülecektir. Bu tabloda iki grup arasında ortalamaların dağılımları ve bunların istatistiksel değerlendirmesinde farklılık olmadığı görüldü.

Tablo 5.5. B12'ye göre diğer parametrelerin ortalamalarının dağılımı

PARAMETRELER	≤191	>191-663	P
YAŞ	57,1±13,4 55,5(25-82)	55±13,7 55 (18-93)	=0,465
GLUKOZ (mg/dL)	173,32±126,8 113,5(81-585)	157,8±88,5 121 (33-676)	=0,972
KALSIYUM (mg/dL)	9,3±0,6 9,3(7,7-11,1)	9,1±0,6 9,1 (5,7-12,1)	=0,142
FOSFOR (mg/dL)	3,5±0,6 3,6(2,3-4,6)	3,5±0,7 3,5 (0,9-5,9)	=0,557
KREATİNİN (mg/dL)	0,9±0,3 0,8(0,6-1,5)	0,9±0,3 0,8 (0,5-4,3)	=0,564
KOLESTROL (mg/dL)	198,8±53,5 189,5(119-308)	197,6±52,6 192 (66-527)	=0,930
TRİGLİSERİT (mg/dL)	188,7±228,4 129(27-1331)	178,9±204,8 142,5 (14,4-3657)	=0,440
HbA1C (mmol/mol)	8,3±3,2 6,8(5,5-16,9)	8±2,6 6,9 (5,5-19,8)	=0,890
D-VİT (µg/L)	14,4±9,4 11(4-44,5)	17,9±9,4 15,4 (2,4-87,9)	=0,890
LDL (mg/dL)	114,9±40,3 106(57,6-212,9)	117,6±40,1 114,5 (12,9-336,5)	=0,580
HDL (mg/dL)	44,2±12,5 43,1(20,7-831)	45,3±12,9 44,5 (12,2-116,2)	=0,433

Tablo 5.6’da D vitamini düzeylerine göre değerlendirmeye alınan olgular içerisinde 355 (%64,6) hastanın D vitamini düzeyi 20 ug/L’nin altındaydı. D vitamini düzeyinin cinsiyetler arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel farklılık vardı (p=0,012). Kadınlarda D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu tespit edildi. HbA1c değerleri %7’nin altında olan grup ile diğer iki HbA1c grubunun üçlü karşılaştırmasında; HbA1c %7’nin altında olan grubun D vitamini düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlılık gösteriyordu (p=0,029).

Tablo 5.6. D vitamini düzeyine göre diğer parametrelerin frekans tablosu

D VİTAMİNİ DÜZEYİ		≤20	20-30	≥20	P
CİNSİYET	K	217 (%61,1)	58 (%47,9)	49 (%67,1)	=0,012
	E	138 (%38,9)	63 (%52,1)	24 (%32,9)	
HbA1c (mmol/mol)	≤7	160 (%45,1)	73 (%60,3)	42 (%57,5)	=0,029
	>7-≤10	111 (31,3)	30 (%24,8)	19 (%26)	
	>10	84 (%23,7)	18 (%14,9)	12 (%16,4)	

Tablo 5.7’de HbA1c grupları ve cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin ortalaması incelendiğinde gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı(sırasıyla p=0,001 ve p=0,012).

Tablo 5.7. HbA1c’ye ve cinsiyete göre D vitamini düzeyleri

		D VİT ORT±SD	D VİT MEDİAN (MİN-MAX)	P
HbA1c (mmol/mol)	≤7	19,9±12,6	17,4 (4-87,9)	=0,001
	>7-≤10	16,5±12,5	13,4 (3,9-70,8)	
	>10	14,2±10,9	15,9 (2,4-87,9)	
ERKEK		17,8±11,3	15,9 (2,4-87,9)	=0,012
KADIN		17,6±13,2	13,9 (4-73,2)	

D vitamininin diğer laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisine bakıldığında (Tablo 5.8); D vitamini düzeyleri yükseldikçe bekleneceği üzere kalsiyum değerinin de yükseldiği görüldü. D vitamini düzeylerine göre yaş kıyaslandığında istatistiksel açıdan fark görüldü ($p<0,01$). Yaş ortalaması daha büyük olan hastaların D vitamini düzeylerinin de daha yüksek olduğu tespit edildi. D vitamini düzeylerinin daha yüksek olduğu grupta plazma glukozu daha düşüktü. Ayrıca D vitamini yüksek olan hasta gruplarının glisemik kontrolünün daha iyi olduğu HbA1c ve kan plazma glukoz değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Bu durumun istatistiksel açıdan da farklı olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,013$). Diğer laboratuvar parametreleriyle ise anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

HbA1c $\leq$ 7 ve HbA1c $>$ 7 diye iki gruba ayrıldığında, D vitamini $<$ 30 ve D vitamini $\geq$ 30 diye iki gruba ayrıldıktan sonra yapılan lojistik regresyon analizinde HbA1c $>$ 7 yani kontrolsüz DM varlığı referans kategori alındığında D vitamini yetmezliği veya D vitamini yetersizliği olma durumu ile D vitamini yetersizliği olmama durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,173$).

Tablo 5.8. D vitaminine göre diğer parametrelerin ortalamalarının gösterimi

	D VİTAMİNİ ORT±SD VE MEDYAN (MİN-MAX)			P
	≤20	20-30	≥30	
YAŞ	55±14 55 (18-86)	52,8±12,6 53 (21-85)	61,1±14,3 64 (22-93)	<0,01
GLUKOZ (mg/dL)	167,2±94,9 130 (44-676)	149,9±83,4 111 (55-425)	144±87,5 108 (37-451)	=0,013
KALSİYUM (mg/dL)	9±0,7 9,1 (5,7-12,1)	9,3±0,6 9,2 (7,3-11,7)	9,3±0,5 9,3 (7,5-10,4)	<0,01
FOSFOR (mg/dL)	3,5±0,7 3,5 (0,9-6,8)	3,5±0,6 3,4 (1,7-5,7)	3,5±0,7 3,4 (2,4-5,3)	=0,053
ÜRE (mg/dL)	36,2±19,2 32 (8-212)	35,8±23,5 31 (9-215)	39,3±23,7 33 (13-170)	=0,438
KREATİNİN (mg/dL)	0,9±0,3 0,8 (0,4-3)	0,9±0,3 0,8 (0,6-3)	0,9±0,5 0,8 (0,5-4,3)	=0,856
KOLESTROL (mg/dL)	193,4±56,6 189 (66-527)	202±44,9 194 (116-340)	194,8±43,7 192 (94-295)	=0,144
LDL (mg/dL)	113,7±42,1 111,5 (12,9-336,5)	122,7±36,6 114,8 (46,4-243)	116,5±33,9 116 (47,6-202,5)	=0,095
TRİGLİSERİD (mg/dL)	181,9±223,5 144 (19,2-3657)	177,3±146,3 133 (14,4-1331)	159,4±109,6 127 (22,2-653)	=0,500
HbA1C (mmol/mol)	8,4±2,8 7,4 (5,5-19,2)	7,6±2,6 6,4 (5,5-19,8)	7,7±2,4 6,6 (5,5-14,7)	=0,009
HDL (mg/dL)	44±13,6 43,7 (12,2-112,9)	45,3±12,6 44,5 (20,7-116,2)	46,7±11,1 46,3 (20,6-71,9)	=0,116

Laboratuvar değerlerinin kendi içinde korelasyonları değerlendirilerek tablo 5.9'da gösterildi. Tabloda dikkat çeken güçlü korele olanlar; yaş ile üre, kreatinin ile üre değerleriydi. Daha güçlü bir korelasyon ise HbA1c ile glukoz değerleri arasında belirlendi. Kreatinin ile glukozun zayıf düzeyde pozitif korele olduğu tespit edildi. D vitamini ile glukoz arasında negatif bir korelasyon belirlendi. HDL ve LDL arasında düşük düzeyde bir korelasyon tespit edildi. HDL ve HbA1c arasında da zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu.

Tablo 5.9. Genel korelasyon tablosu

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.YAŞ		0,177**	-0,093*	-0,033	0,477**	-0,223**	-0,163**	-0,125**	-0,064	-0,220**	-0,028	-0,073
2.GLUKOZ	0,177**		0,018	0,051	0,210**	0,299**	-0,074	-0,180*	0,184**	0,777*	-0,232**	-0,240**
3.KALSİYUM	-0,093*	0,018		0,018	-0,041	0,130**	0,318**	0,276**	0,133**	-0,090*	0,259**	0,175**
4.FOSFOR	-0,033	0,051	0,018		0,094*	0,049	0,010	-0,007	0,029	0,088*	-0,020	0,055
5.ÜRE	0,477**	0,210**	-0,041	0,094*		0,543**	-0,061	-0,075	0,029	0,217**	-0,024	0,16**
6.KREATİNİN	-0,223**	0,299**	0,130**	0,049	0,543**		-0,089*	-0,115**	0,048	0,225**	0,012	0,200**
7.KOLESTROL	-0,163**	-0,074	0,318**	0,010	-0,061	-0,089*		0,939**	0,397**	-0,157**	0,111**	0,341**
8.LDL	-0,125**	-0,180*	0,276**	-0,007	-0,075	-0,115**	0,939**		0,161**	-0,247**	0,115**	0,327**
9.TRİGLİSERİD	-0,064	0,184**	0,133**	0,029	0,029	0,048	0,397**	0,161**		0,160**	-0,029	0,311**
10.HbA1C	-0,220**	0,777*	-0,090*	0,088*	0,217**	0,225**	-0,157**	-0,247**	0,160**		-0,237**	0,314**
11.D VİT	-0,028	-0,232**	0,259**	-0,020	-0,024	0,012	0,111**	0,115**	-0,029	-0,237**		0,141**
12.HDL	-0,073	-0,240**	0,175**	0,055	0,16**	0,200**	0,341**	0,327**	0,311**	0,314**	0,141**	

(*Korelasyon $p < 0,05$ / **Korelasyon $p < 0,01$)

HbA1c açısından değerlendirilen olgularımızın 275'inde (%50,1) %7'nin altında HbA1c değerinde olduğu; 160'ında (%29,1) %7-10 arasında olduğu ve 114'ünde (%20,8) ise %10'dan yüksek olarak bulundu. HbA1c grupları ile yaş arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p < 0,01$). Yaş farklılığını oluşturan grubun %7 ile %10 arasındaki değerlerdeki yaş ortalamasının yüksek olduğu gruptan kaynaklandığı belirlendi. HbA1c ile üre-kreatinin değerleri incelendiğinde diyabetin nefropatik komplikasyonu olarak bekleneceği üzere, HbA1c yükseldikçe üre ve kreatinin değerleri de yükseliyordu. HbA1c ile üre-kreatinin değerleri arasında belirlenen bu durum istatistiksel anlamlılık teşkil ediyordu (her ikisi için de $p < 0,01$). Üre-kreatinin için farklılığı oluşturan grubun %7'nin altında HbA1c değeri olan grup olduğu tespit edildi. HDL, LDL, trigliserit ve kolesterol değerlerinin HbA1c ile olan

karşılaştırmasında bu parametrelerin HbA1c ile değerlendirilmesi istatistiksel açıdan anlamlılık arz ediyordu (sırasıyla $p<0,01$ ve $r=0,314$, $p=0,002$ ve $r=-0,247$, $p<0,01$ ve $r=0,160$). HDL'nin yüksek HbA1c değerlerinde daha düşük, trigliseritin yüksek HbA1c değerlerinde daha yüksek iken LDL ve total kolesterolün yüksek HbA1c değerlerinde beklenenin aksine daha düşük olduğu görüldü. Farklılığı oluşturan grubun; HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserit için HbA1c'nin 7 nin altındaki grup olduğu belirlendi. HbA1c'nin diğer parametrelerle olan ilişkisi Tablo 5.10'da gösterildi.

Tablo 5.10. HbA1c değerlerine göre diğer parametrelerin ortalamalarının gösterimi

	HbA1c Ort±SD ve Medyan (min-max)			P
	≤7	>7 - ≤10	>10	
YAŞ	53,3±13 52 (18-93)	59,31±13,5 59,5 (18-86)	55,21±15,6 55 (19-86)	<0,01
GLUKOZ (mg/dL)	103,4±35,1 97 (33-425)	176,6±63,9 162 (44-370)	273,5±105,6 261,5 (69-676)	<0,01
KALSİYUM (mg/dL)	9,2±0,5 9,1 (6,4-11,2)	9,1±0,7 0,2 (5,7-12,1)	8,9±0,7 9 (6,2-10,6)	=0,053
FOSFOR (mg/dL)	3,5±0,6 3,4 (1,3-5,8)	3,5±0,7 3,5 (1-5,9)	3,6±25,4 3,6 (0,9-6,8)	=0,146
ÜRE (mg/dL)	33,3±15,7 31 (9-161)	38,7±239 34 (11-215)	41,4±25,4 37 (8-212)	<0,01
KREATİN (mg/dL)	0,8±0,2 0,8 (0,5-2,6)	0,9±0,4 0,8 (0,6-4,3)	1±0,4 0,9 (0,4-3)	<0,01
KOLESTROL (mg/dL)	201,6±46,4 201 (79-357)	190,2±57,3 183 (74-257)	188,3±58,6 181,5 (66-419)	=0,003
TRİGLİSERİD (mg/dL)	151±89,2 129 (22,4-611)	191,9±298,5 146 (19,2-3657)	223,2±195,9 161 (14,4-1331)	=0,002
LDL (mg/dL)	124±38,4 120,1 (36-270)	110,8±38,8 106,8 (12,9-336,5)	103±41,7 99,7 (25,5-263,1)	<0,01
HDL (mg/dL)	48,3±13,5 46,3 (18,9-116,2)	42,7±11,1 42 (15,3-77,5)	38,6±11,8 38,3 (12,2-72,2)	<0,01
D VİTAMİNİ (µg/L)	19,9±12,6 17,4 (4-87,9)	16,5±12,5 13,6 (3,9-70,8)	14,2±10,9 10,3 (2,4-52,2)	<0,01

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın temel komponenti diyabet hastalarında D vitamini ve B12 vitamini düzeyleri olduğundan bu bölümde literatürdeki ilgili çalışmalar üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır.

Çalışmamızda D vitamininin genel olarak hastalarımızda yetersiz olduğu görülmüştü. Diyabet ve buna bağlı metabolik komplikasyonlar, D vitamini eksikliği ile artar. D vitamini seviyesi, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve insülin direnci gibi metabolik hastalık riskini etkileyebilir (66,78,79). D vitamini eksikliği oranlarının bazı çalışmalarda tip 2 diyabetli kişiler arasında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (80). Pittas ve ark. (66) diyabet hastalarında D vitamini eksikliğinin sık olduğunu ve D vitamini takviyesi ile diyabet komplikasyonlarının geciktirilebileceğini veya önlenilebileceğini söylemiştir. Tez çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız örneklemdeki D vitamini düzeylerinin düşüklüğü, yeterince replasman yapılmadığı veya hastaların D vitamini replasmanı için tedavilerine riayet etmediği şeklinde yorumlanabilir. Bu durum da hastalarımızda diyabet regülasyonunun sağlanamamasının sebeplerinden biri olarak değerlendirilebilir.

D vitamini düzeylerinin tüm dünyada büyük oranda düşük olduğu gerçeği Türkiye için de geçerlidir (81). Türkiyede 8161 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada; tüm grubun D vitamini ortalamasının $18,6 \pm 10,9$ ng/mL olduğu bulunmuştur. Söz konusu çalışmada D vitamini seviyeleri kış ve yaz değerleri birbirine çok yakın bulunmuştur (81). Türkiye’de yapılan geniş çaplı başka bir çalışmada 3242 (%77,8) kadın ve 926 (%22,2) erkek değerlendirilmiş; hastaların D vitamini düzeyleri ortalamasının ($22,80 \pm 13,27$ ng/mL), kadınlarda ve erkeklerde birbirine yakın olduğu görülmüştür(82). Aynı çalışmada hastaların %47’sinde (kadınlarda %50, erkeklerde %38) 20 ng/mL altında D vitamini seviyeleri görülmüştür. D vitamini yetersizliğinde mevsimsel değişiklikler incelenip D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (82). Bir başka çalışmada ortalama D vitamini düzeyleri kadınlarda $28,1 \pm 16,3$ nmol/L, erkeklerde $40,0 \pm 15,0$ nmol/L olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Toplam 50 hastada (%37,9), kadınların 42 (%53,2)’sinde ve erkeklerin 8 (%15,1)’inde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Kapalı giyim tarzı olan kadınların D vitamini düzeyleri kapalı

olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $24,9 \pm 14,0$ ve $33,7 \pm 18,8$ nmol/L). Kapalı giyim tarzı olan hastaların 31 (%62)'inde, olmayanların 11 (%37,9)'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Obez ve kapalı giyim tarzı olan 32 kadın hastanın 23 (%71,9)'ünde D vitamini eksikliği tespit edilmiştir (83). Ülkemizde komplikasyonlu diyabet olguları, komplikasyonsuz diyabet olguları ve kontrol grubu olarak toplam 78 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada komplikasyonlu grubun D vitamini düzeyinin diğer iki gruptan daha düşük olduğu görülmüş fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (84). Bizim tez çalışmamızda ise değerlendirdiğimiz 549 hastanın 225 (%40,9) kişisi erkek 324 (%59,1)'ü de kadındı. Değerlendirilen olguların yaş ortalamaları $55,2 \pm 13,9$ idi. Olgularımızın D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu görüldü. Değerlendirmeye alınan olgular içerisinde 355 (%64,6) hastanın D vitamini düzeyi 20'nin altındaydı. D vitamini eksikliği kadınlarda çoğunlukta olup cinsiyetler arası karşılaştırmada istatistiksel fark bulundu. Bu durum literatürden bakılan ilgili araştırmalarla mukayese edildiğinde bahsi geçen çalışmalarla bir paralellik olduğu görülebilmektedir. D vitamini eksikliğinin kadınlarda daha fazla olduğu ve gerek toplumda gerekse de DM hastalarında düşük olduğu çalışmamızla da desteklenmiştir.

Çin'de yapılan bir çalışmada, D vitamini replasmanının, tip 2 diyabeti olan nefropatili hastalarda mikroalbuminüriyi azalttığı görülmüştür (85). D vitamini eksikliğinin hastalarda albuminüriyi arttırdığı; D vitamini replasmanının ise, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer nefropati risk faktörleri üzerinde de faydalı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (86). Düşük D vitamini durumu ileri diyabetik nefropati ile ilişkilendirilir (87). Diyabetik nefropatide renin anjiotensin aldosteron sistemi önemli bir rol oynar. D vitamininin de buna karşın renin salınımını baskıladığı düşünülmektedir (85). Ayrıca D vitamininin böbreği koruyucu potansiyel mekanizmaları arasında RAAS (renin anjiyotensin aldosteron sistemi) inhibisyonu ile böbreğin inflamasyon, fibroz ve yapısal değişikliklerden korunması yer alır. Bu renoprotektif etki, kan basıncından ve glisemik kontrolden bağımsız olduğu görülmüştür (88). NHANES çalışmasında 14679 hastanın insülin direnci, böbrek fonksiyonu ve D vitamini durumu değerlendirilmiştir (89). Bu çalışmada diyabetli hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon risklerinin artması ile D vitamini düzeyinin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde

ise Yalçın ve ark (90) tarafından gerçekleştirilen ve prediyabetik hastalardaki D vitamini düzeylerinin araştırıldığı çalışmada; D vitamini konsantrasyonları, nefropatisi olmayan hastalara kıyasla, diabetes mellitus ve nefropatili hastalarda daha düşük bulunmuştur. Ciddi şekilde azalmış böbrek fonksiyonuna sahip kişilerde azalmış serum D vitamini düzeyleri, yaş, cinsiyet, etnik köken, BMI, fiziksel aktivite ve süt ürünleri ve D vitamini takviyeleri gibi D vitamini durumunu etkilediği bilinen yaşam tarzı değişkenlerinden bağımsız olarak değerlendirilmiş ve ilişkili bulunmuştur (90). Bu çalışmada kandaki D vitamini konsantrasyonundaki 50 nmol/L'lik bir fark, çalışma sırasında makrovasküler komplikasyon riskinde %23'lük bir artış saptanmış olup farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Düşük serum D vitamini konsantrasyonları tip 2 diyabette makrovasküler ve mikrovasküler hastalık olay riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Usluoğulları ve ark. (91)'nin yaptığı, tip 2 DM varlığında D vitamini eksikliği ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, D vitamini düzey düşüklüğünün nefropatisi bulunan diyabetik olgularda daha sık gözlemlendiği ve mikrovasküler komplikasyonları daha ileri düzeyde bulunan diyabet olgularında D vitamini düzeylerinin daha düşük bulunduğu sonuçlarına varılmıştır.

Çalışmamızdaki hasta grubunu nefropati açısından literatürdeki bu araştırmalarla değerlendirecek olursak; hastalarımızın üre-kreatin değerlerinin HbA1c değeri %7'nin üzerinde olan hasta grubunda daha yüksek olması, üre-kreatinin yüksekliğini diyabetik nefropati olarak düşündürebilir. Buna karşın hasta grubumuzun üre-kreatinin değerleri D vitamini düzeyine göre karşılaştırıldığında, D vitamini düzeyinin çalışmamızdaki üre-kreatinin değerlerini etkilemediği görülmüştü. D vitamininin HbA1c ile karşılaştırılmasında ise, D vitamini yüksek olanların glisemik kontrolünün iyi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kreatinin ve üre düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamasının nedeni, örneklemimizdeki kreatinin ($0,9 \pm 0,3$ mg/dL) ortalamasının (maksimum 4,3 mg/dL) çok yüksek olmaması ve hastalarımızın çoğunda düşük D vitamini düzeyinin olmasından kaynaklanıyor olabilir.

D vitamini eksikliği, kalsiyum ve fosforun intestinal emiliminde azalmaya neden olur. D vitamini eksikliğinin erken döneminde hipofosfastemi, hipokalsemiden

daha belirgindir (92). Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyine göre fosfor ve kalsiyumun karşılaştırması, kalsiyum için anlamlı iken fosfor için anlamlılık arz etmiyordu. D vitamini düzeyinin yüksekliği ile kalsiyum yüksekliği arasında korelasyon vardı. Bu durumun, hastalara replasman için verilen D vitamini preparatlarının bir kısmının kalsiyum da içermesi ya da D vitamini ve kalsiyumun birlikte replase edilmesinin bir sonucu olarak geliştiği düşünülebilir.

DM ve metabolik sendromda lipit değişikliklerinin görülmesi insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir (93). Tip 2 DM’de çoğunlukla lipit profili açısından HDL düşüklüğü ve LDL ile trigliserit yüksekliği beklenir (94). Hindistan’da 285 tip 2 DM hastasında yapılan bir çalışmada serum lipid değerlerinden total kolesterol $189,8 \pm 44,67$, trigliserit $177,6 \pm 71,32$, LDL $107,8 \pm 35,83$ ve HDL $47,3 \pm 18,62$ olarak tespit edilmiş değerler bizim hasta grubumuzdaki total kolesterol $195,5 \pm 52,7$, trigliserit $177,9 \pm 196,4$, LDL 116 ± 40 , HDL $44,7 \pm 13,1$ olarak tespit edilen değerlerle benzerlik teşkil etmektedir (95).

DM hastalarındaki nöropati sıklığı, DM’nin tanı süresi ve regülasyonu ile yakından ilişkili olabileceği gibi metformin kullanımı nedeniyle oluşan vitamin B12 eksikliğinin de bir sonucu olabilir (74). Bir tez çalışmasında değerlendirilen DM hastalarının %8’inde nöropati olduğu ve hastaların tümünde vitamin B12 eksikliği saptanmış ve hepsinin metformin kullandığı tespit edilmiştir (96). Diyabet regülasyonu kabul edilebilir düzeyde olan bu hastalarda diyabetik hastalar ile nondiyabetik hastaların serum vitamin B12 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu tez sonucunda metformin kullanmasa da B12 düzeyinin takibinin nöropati açısından anlamlı olabileceği belirtilmiştir (96). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada 40 metformin alan 40 insülin kullanan hastanın serum B12 değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada metformin kullanan grupta serum B12 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Metformin kullanan grupta 8 hastanın serum B12 vitamin düzeyleri normalden düşük bulunmuş ve bu hastaların da 3 tanesinde megaloblastik anemi tespit edilmiştir (97). Tip 2 DM olan 55 yaş ortlamasında 81 kişi (42 kadın 39 erkek) ile yapılan bir araştırmada bireylerin %24’ünün düşük B12 düzeyine sahip olduğu görülmüştür (98). Bir başka çalışma da; yaşları 35-65 arasında değişen 36 hiperlipidemik DM’li hasta ile hiperlipidemik

olmayan DM'li 16 hasta arasında yapılmıştır (99). Kandaki vitamin B12 düzeyleri değerlendirildiğinde birinci grupta 319 ± 171 pg/mL iken, diğer grupta $264,3 \pm 116,5$ pg/mL olarak saptanmış ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (99). Yurt dışında yapılan bir çalışmaya ortalama yaşı $66,4 \pm 12,2$ yıl tip 2 diabetes mellitus süresi ve $11 \pm 10,4$ yıl olan toplam 1007 hasta (%58 kadın) dahil edilmiş, B12 vitamini eksikliğinin popülasyonun %21,4'ünde mevcut olduğu, bu alt grubun daha yaşlı daha uzun süreli tip 2 diabetes mellitus tanıları olan kişiler olduğu saptanmıştır (100). Bu çalışmada B12 eksikliği ile ilişkili olası değişkenler metformin, hipotiroidi, yaş ve tip 2 diabetes mellitus süresi olarak tespit edilmiştir. Yaşları 60 üzerinde 61 katılımcıya (31 diyabet hastası vakası ve 30 sağlıklı kontrol grubu) B12 vitamini takviyesi alan hastalar çalışma dışı bırakılarak vaka kontrol çalışması yapılmış, yetersiz B12 vitamini durumu kontrol grubunda daha yaygın olduğu görülmüş; kontrollerin %53,33'ünde ve diyabetik hastaların %25,80'inde vitamin B12 eksikliği olduğu bulunmuştur (101). Aynı çalışmada ortalama serum B12 vitamin konsantrasyonu diyabetli hastalarda $820,65 \pm 544,77$ pg/mL ve sağlıklı kontrol katılımcılarında $677,80 \pm 619,89$ pg/mL olarak tespit edilmiştir (101). Başka bir çalışmada metformin kullanan hastaların %9,5'inde vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir (77). Amerika'da National Health and Nutrition Examination Survey'de elde edilen veriler, metformin kullanmayanların %2,4'ünde, metformin kullananların %5,8'inde vitamin B12 eksikliğinin mevcut olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada erişkinlerde ortalama serum B12 vitamin düzeyi metformin kullananlarda $430,2 \pm 13,0$ pg/mL, metformin olmayanlarda $524,0 \pm 10,6$ pg/mL, diyabetik olmayan yetişkinlerde $475,3 \pm 3,9$ pg/mL olarak tespit edilmiştir (70). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise, metformin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda B12 vitamini eksikliği prevalansı %6,9 olarak bulunmuştur (102). Koreli 23-72 yaşları arasındaki sağlıklı popülasyondaki yetişkinlerin ortalama B12 vitaminleri erkeklerde $537,0 \pm 22,0$ pg/mL, kadınlarda $664,1 \pm 309,8$ pg/mL olup diyabetli olan ve olmayanlarda B12 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (103).

Daha önceden yapılmış olan ilgili çalışmalar da göz önüne alındığında DM hastalarının B12 açısından replasmanlarının yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Farklı seviyelerde B12 vitamin düzeyleri tespit edilmesinin nedeninin hastaların replasmanlarının yapılıp yapılmamasına bağlı olduğu düşünülebilir. Bu anlamda

bizim çalışmamızda da B12 yetersiz olgu sayısı 34 (%6,9) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda 291 (%53) hastanın B12 düzeyi yeterli olup D vitamini düzeyleri ise yetersizdi. Hastalarımızın B12 düzeylerinin D vitaminine kıyasla çok daha iyi olduğu söylenebilir. Bu sonuç, B12 replasmanından sonra B12 depolarının dolması ve tekrar yetersizlik durumunun D vitaminine göre daha uzun sürede gelişmesinden kaynaklanabilir. Olgularımızın vitamin B12 değerlerinin HbA1c, glukoz, HDL ile korelasyonu gözlenmiştir. D vitamini ile korelasyon katsayısının ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. B12 vitamininin D vitamini ile korele olması hasta grubunun replasman tedavisine uyumlu olması şeklinde yorumlanabilir. Yani B12 kullanan hasta D vitaminini de daha düzenli kullanmış olabilir.



6. SONUÇLAR

1- Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz 549 hastanın 225 kişisi erkek 324'ü de kadındı. Değerlendirilen olguların yaş ortalamaları $55,2 \pm 13,9$ idi.

2- Olgularımızın B12 düzeylerinin genel ortalamasının yeterli düzeyde olduğu buna karşın LDL ile HbA1c yüksek olduğu görüldü. Bu durumun hastalarımızın diyabetik diyetle dikkat etmemesinden ya da farmakolojik tedaviyi aksatmasından kaynaklanabilir. Özellikle hastaları sık sık gören aile hekimlerinin LDL ve HbA1c kontrollerini düzenli yaptırıp hiperlipidemi tedavisi başlaması gereken durumlarda hastayı regülasyon için ilgili birime sevk etmeden önce hastanın yaşam tarzı değişikliklerine uyup uymadığını kontrol etmesi gerekmektedir.

3- Vitamin D düzeyi yüksek olanlarda B12 vitamini düzeylerinin de yüksek olduğu ve aralarında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. B12 düzeyi %53 hastada yeterli iken D vitamini düzeyi %64,6 hastada yetersizdi. Bu durum, B12 vitamini replasmanına verilen önemin D vitaminine de verilmesi gerektiğini göstermektedir. Hastaların D vitamini düzeylerinin rutin olarak kontrol edilmesi bu konuda fayda sağlayabilir.

4- Olguların vitamin B12 değerleri HDL ve D vitamini ile koreleydi. İstatistiksel olarak D vitamini ile daha yüksek korelasyon katsayısında olduğu tespit edildi. B12 değeri ve HDL değeri düşük olan kişilerde D vitamini düzeyi bakılması önem arz etmektedir.

5- Değerlendirmeye alınan olgular içerisinde 355 (%64,6) hastanın D vitamini düzeyi 20'nin altındaydı. D vitamini eksikliği kadınlarda daha fazlaydı. Bu durum D vitamini replasmanının ve takibinin önemini göstermektedir.

6- D vitamini ile LDL ve HDL değerlerinde pozitif korelasyon tespit edildi. HDL ve LDL arasında düşük düzeyde bir korelasyon görüldü. HDL ve HbA1c arasında düşük düzeyde bir korelasyon mevcuttu. Bunun klinik ve fizyopatolojik önemi veya anlamı daha sonra yapılacak çalışmalar ve meta analizlerle tekrar gözden geçirilerek değerlendirilmelidir.

7- Yaşı göre D vitamini düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel açıdan fark vardı. Yaş ortalaması yüksek olanların D vitamini düzeyi daha yüksekti. Kalsiyum ile D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesinde istatistiksel fark anlamlıyken fosfor ile istatistiksel veya sayısal farklılık yoktu. Bu durum, diyetle kalsiyumun farmakolojik olarak eklenip fosforun eklenmemesinden kaynaklanabileceği için özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.

8- D vitamini ile glukoz ve HbA1c arasında negatif düşük bir korelasyon gözlemlendi. D vitamini yüksek olan hasta gruplarının glisemik kontrolünün daha iyi olduğu, HbA1c ve kan plazma glukoz değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Bu sonuç tezimiz açısından önemli olup D vitamininin DM’de önemini ortaya koymaktadır.

9- HbA1c ile glukoz değerleri arasında bekleneneği üzere korelasyon görüldü. Kreatinin ile glukozun korele olduğu görüldü. Bu durum da nefropatik süreç açısından bir gösterge olarak düşünülebilir.

10- HbA1c ile yaş arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu . HbA1c ile üre-kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi. Bu durum yaş etkisiyle glisemik kontrolün bozulması ve yaşla birlikte gelen nefron hasarı ve GFR düşüşüyle açıklanabilir. Yaşlı ve diyabetik hastaların rutin kontrollerinde daha dikkatli olunması sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1): 62-69.
2. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu 10. baskı. pp. 15-104, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, Ankara, Mayıs 2018.
3. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, et al. The evolving diabetes burden in the united states. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):945-50.
4. Haffner S, Lehto S, Onnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234.
5. Gedik O, Akalın S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insülin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*. 1986;29(2):142-145.
6. Palomer X, Gonzales-Clemente JM, Blanco Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metab*. 2008;10(3):185-197.
7. Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, et al. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharm Therap*. 2013;38(2):81-84.
8. Stivelman E, Retnakaran R. Role of Vitamin D in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rev*. 2012;8(1):42-47.
9. Mathieu C, Gysemans C, Guilletti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1247-1257.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
11. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insülin resistance: a systematic review and meta- analysis. *Diab Med* 2012;29(8):142-150.

12. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):1005-1015
13. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2010;(2010);1-18.
14. Kirpichnikou D, Mcfarlane S, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002;137:25-33.
15. Kooy A, De Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2009;169:616-625.
16. Akinlade KS, Agbebaku SO, Rahamon SK, et alp. Vitamin B12 Levels in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Ann Ib Postgrad Med.* 2015;13(2):79-83.
17. Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J.* 2010;103:265-267.
18. Olt S, Oznas O. Investigation of the vitamin B12 deficiency with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus treated using metformin. *North Clin Istanbul.* 2017;4(3):233-236.
19. Diyabet prevalansı. <http://www.who.int/> (erişim tarihi: 09.09.2018)
20. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414:782-787.
21. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care.* 2000;23:1278-1283.
22. Demmer RT, Zuk AM, Rosenbaum M, et al. Prevalence of diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes mellitus among US adolescents: results from the continuous NHANES, 1999-2010. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1106-1113.

23. Dall TM, Yang W, Halder P, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:3172-3179.
24. Hadaegh F, Bozorgmanesh MR, Ghasemi A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Public Health*. 2008;8:176-176.
25. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. 2003;46:182-189.
26. Gu D, Reynolds K, Duan X, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the Chinese adult population: International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterASIA). *Diabetologia*. 2003;46:1190-1198.
27. Aguirre F, Alex Brown A, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Sixth Edition. International Diabetes Federation. 2013. www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=76
28. Satman İ, İmamaoğlu Ş, Yılmaz C, et al. Türkiye’de ve Dünya’da diyabet. TEMD Çalışma ve Eğitim Grubu. *Turkish Journal Of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(1):1-50.
29. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*. 2015; 6(6):850-867.
30. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;55(1):65-85.
31. Lamb MM, Yin X, Zerbe GO, et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetologia*. 2009;52:2064-2071.

32. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes*. 2009;33:716-726.
33. Vega-Lopez S, Devaraj S, Jialal I. Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. *J Investig Med*. 2004;52:24-32.
34. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:5.
35. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014;122(7):384-386.
36. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334.
37. Cundy T, Ackermann E, Ryan EA. Gestational diabetes: new criteria may triple the prevalence but effect on outcomes is unclear. *BMJ*. 2014;348:1567.
38. Davidson MB. Diagnosing diabetes with glucose criteria: worshipping a false god. *Diabetes Care*. 2011;34(2):524-526.
39. Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European Journal of Internal Medicine*. 2011;22(1):8-12.
40. Leary J, Pettitt DJ, Jovanović L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(4):673-685.
41. Indonesian Diabetes Association The Indonesian Diabetes Association. Guidelines on the management and prevention of prediabetes. *Acta Medica Indonesiana*. 2014;46(4)

42. McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. Fitness, fatness, and survival in adults with pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(2):529-36
43. Satman İ, Yılmaz T, Çakır B, Sargın M. Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı Tedavi İzlem Rehberi. 2017
44. Tuso P. Prediabetes and lifestyle modification: time to prevent a preventable disease. *The Permanente Journal*. 2014;18(3):88-93
45. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36(1):11-66.
46. Bhattacharya S, D Dey, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance. *Journal of Biosciences*. 2007;32(2):405-413.
47. Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H. Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(4):562-567
48. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*. 2015;67(7):506-513.
49. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic β -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(3):141-151.
50. Masharani U (Translate by: Tuna MM, Tuzcu A, Soylu H). *Diabetes Mellitus ve Hipoglisemi*. Ed: Papadakis MA, Mcphee SJ (Translation Ed: Müftüoğlu E) . 2016 Güncel Tanı ve Tedavi . pp.1184-1235, Ankara. 2016
51. Cho YM, Park BS, Kang MJ. A case report of hyperosmolar hyperglycemic state in a 7-year-old child: An unusual presentation of first appearance of type 1 diabetes mellitus. *Medicine*. 2017;96(25)
52. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124-3131.
53. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): novel advances in the

management of hyperglycemic crises (UK Versus USA). *Current Diabetes Reports*. 2017;17(5):33.

54. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Canadian Medical Association Journal*. 2003;168(7):859-866.

55. Minicucci WJ, Maia FF, Neto AM, Zantut-Wittmann DE. Somogyi effect as the most common cause of fasting hyperglycemia in tip 1 DM patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015;7(1):62.

56. Wu W, Huang Y, Qiu J, Sun J, et al. Self-monitoring of blood glucose to assess dawn phenomenon in chinese people with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017(7174958):1-7.

57. Ayoola OO. Recent advances in childhood diabetes mellitus. *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*. 2008;6(2):9-20.

58. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli CG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting human analog glargine, NPH insulin and ultralente human insulin injected subcutaneously and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49:2142-2148.

59. Ebeling P, Joansson PA, Smith U, et al. Strategies towards improved control during insulin lispro therapy in IDDM: importance of basal insulin. *Diabetes Care*. 1997;20:1287-1289.

60. Steineck I, Ranjan A, Norgaard K, et al. Sensor-augmented insulin pumps and hypoglycemia prevention in type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017;11(1):50-58.

61. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis. *The Review of Diabetic Studies*. 2015;12(1-2):110-118.

62. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in

patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The New England journal of medicine. 2000;342(6):381-389.

63. Atasoy A, Ahbab S, Hanedar M, et al. Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni. 2015;53:16-19.

64. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi. 2014;20:71-74.

65. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. Faseb J. 2003;17:509-511

66. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):2017-29.

67. Emen B, Kılıç Öztürk Y, Eren MA, et al. B12 vitamin eksikliği bulunan hastalarda etiyolojik faktörler ile laboratuvar verileri arasındaki ilişkinin geriye dönük değerlendirilmesi. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 2013;23(1):19-23.

68. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond) 2012;122(6):253-270

69. Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010;340:2181.

70. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, et al. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the national health and nutrition examination survey, 1999-2006. Diabetes Care. 2012;35(2):327-333.

71. Hermann LS, Nilsson B, Wettre S. Vitamin B12 status of patients treated with metformin: a cross-sectional cohort study. Br J Diabetes Vasc Dis. 2004;4:401-404.

72. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. Nutrients. 2013;5(11):4521-4539.

73. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):156-161.
74. Kang D, Yun JS, Ko SH, et al. Higher prevalence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(10):109878.
75. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17(1):44.
76. Öner Ö, Binicier Ö, Yaşar H, et al. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda vitamin D düzeyi ve glisemik kontrol arasındaki ilişki. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*. 2016;2(2):69-75
77. Olt S. Relationship between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19180-19183
78. Yin X, Sun Q, Zhang X, et al. Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population. *Nutr J*. 2012;11:68.
79. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, et al. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013;72:89-97.
80. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*. 2006;53:503-510.
81. Bozkaya G, Örmən M, Aksit M. D vitamini için Güneşten yeterince faydalaniyor muyuz? *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2017; 15(1): 24-29
82. Ögüş E, Sürer H, Kılınç AŞ, et al. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi. *Ankara Med J*. 2015; 15(1):1-5.

83. Altınova AE, Aktürk M, Törüner F, et al. Tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve CRP, fibrinojen, glisemik kontrol ve insülin direnci ile ilişkisi. *Gazi Tıp Dergisi*. 2010 (21):117-120.
84. Köse G. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda D vitamini düzeyleri ile diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları ve CRP düzeyi arasındaki ilişki. *Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi*, Ankara 2018
85. Huang Y, Yu H, Lu J, et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *Endocrine Journal*. 2006;53(4):503-510
86. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23:1215-1220.
87. Sánchez-Hernández RM, García-Cantón C, Lorenzo DL, et al. The specific relationship between vitamin D deficiency and diabetic nephropathy among patients with advanced chronic kidney disease: a cross-sectional study in Gran Canaria, Spain. *Clin Nephrol*. 2015;83:218-224.
88. Zhao J, Dong J, Wang H, et al. Efficacy and safety of vitamin D3 in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J*. 2014;127:2837-2843.
89. 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.
90. Yalcin H, Toprak B, Colak A. The relationship between serum 25(OH) D vitamin levels and prediabetes. *Turkish Journal of Clinical Biochemistry*. 2017;15(2):59-66.
91. Usluogullari CA, Balkan F, Caner S. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:33.

92. Yavuz D, Mete T, Yavuz R et al. D vitamini, kalsiyum ve mineral metabolizması, d vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nütrisyonel d vitamini kullanımı. Ankara Med J. 2014;14(4):162-171
93. Liu X, Tao L, Cao K, et al. Association of high-density lipoprotein with development of metabolic syndrome components: a five-year follow-up in adults. BMC Public Health. 2015;15:412.
94. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991;14:173-194.
95. Bali K, Vij AS. Pattern of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus in Punjab. Int J Res Med Sci. 2016;4(3):809-12.
96. Avcı N. Endokrinoloji polikliniğine başvuran vitamin B12 eksikliği saptanan diyabetik olan ve olmayan hastaların vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması ve diyabetiklerde metformin kullanımının vitamin B12 düzeylerine etkisinin değerlendirilmesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Bursa 2013.
97. Dereli D, Yenice H, Erten S, Ergöner F, Günel Z. Tip II Diyabetli Hastalarda Metformin Kullanımı Ve Serum B12 Vitamini Düzeyi. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 200;10(1):31-35.
98. Aksoy B. Tip 2 Diyabetik hastalarda diyetle alınan folat, vitamin B12 düzeyi ve beslenme durumu ile plazma folik asit ve vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2010
99. Sagun S. Hiperlipidemisi olan ve olmayan erkek tip 2 diyabetik hastalarda plazma homosistein, beslenme durumu ve bazı antropometrik ölçümlerle plazma folik asit ve vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2006.

100. Tavares Bello C, Capitão RM, Sequeira Duarte J, et al. Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Port.* 2017;30(10):719-726.
101. Amer MS, Ali-Labib R, Farid TM, et al. Link between vitamin B12, type 2 diabetes mellitus, and bone mineral density in elderly patients. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics.* 2015;6(4):120-124.
102. Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57:46-49.
103. Lim HS, Heo YR. Plasma total homocysteine, folate, and vitamin B12 status in Korean adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2002;48:290-297.