



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNE GÖRE
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. HAYDAR GÜNGÖREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SELVİHAN BEYSEL

2024-AFYONKARAHİSAR



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNE GÖRE
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. HAYDAR GÜNGÖREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SELVİHAN BEYSEL

2024-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı : Haydar Güngören

İmza :

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı : Doç. Dr. Selvihan BEYSEL

İmza :

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNE GÖRE MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Haydar GÜNGÖREN

Tez Savunma Tarihi: 17.04.2024

Tez Kabul Tarihi: 17.04.2024

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Selvihan BEYSEL

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI 'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Selvihan BEYSEL
Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Alper SARI
Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek, bilgi, birikim ve tecrübesini benden esirgemeyen; tezimin belirlenmesi, planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana destek olan değerli hocam, Doç. Dr. Selvihan BEYSEL'e,

Tez yazma aşamalarımnda desteğini benden esirgemeyen Uz. Dr. Serdar GÖK'e,

Asistanlık eğitim ve çalışma hayatım süresince usta – çırak ilişkisi dahilinde yetişmemde büyük emekleri olan tüm hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, başta başından beri yol arkadaşlarım olan eş kıdem asistan arkadaşlarım ve tüm asistan arkadaşlarım, poliklinik personeli, yoğun bakım ve servis hemşire ve personeline,

Bu günlere gelmemde emeklerin en büyüğünün sahibi olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, canım annem Hülya GÜNGÖREN ve canım babam Salih GÜNGÖREN'e,

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimle...

Dr. Haydar GÜNGÖREN

Afyonkarahisar, Nisan 2024

DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNE GÖRE MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Arş. Grv. Dr. Haydar GÜNGÖREN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Nisan 2024

Danışman: Doç. Dr. Selvihan BEYSEL

ÖZET

Amaç: Diabetes Mellitus [DM], genetik, otoimmün ve çevresel etkenlerin rol aldığı, pankreas β -hücre kaybı ve/veya disfonksiyonu ile insüline karşı gelişen periferik direncin neden olduğu hiperglisemi ile karakterize küresel bir sağlık sorunudur. Diyabetik nefropati [DN], diyabetik retinopati [DR] , diyabetik nöropati [DN] gibi mikrovasküler ve iskemik kalp hastalığı, inme gibi makrovasküler komplikasyonlar görülebilir. Yapılan araştırmalar diyabetes mellitusun mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının kronik inflamatuvar sürecin bir sonucu olduğunu göstermiştir. D vitamini çok sayıda kalsemik olmayan etkiye sahiptir. Hem anti-inflamatuvar, hem de renin anjiotensin aldosteron [RAAS] sistemini baskılama özelliği ile mikrovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Nötrofil lenfosit oranı [NLO] gibi tam kan sayımı değerlerinin oranları uygun maliyetli, kolay hesaplanabilen sistemik inflamatuvar belirteçler olarak kullanılabilir. Biz bu çalışmamızda D vitamini ile diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, sistemik inflamatuvar parametreleri karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Retrospektif olarak planlanan çalışmamıza; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 01.01.2020-31.07.2023 tarihleri arasında başvuran diyabetes mellitus tanısı olan 18-90 yaş arası 489 hasta dahil edildi. Hastalar vitamin D düzeyine göre D vitamini $< 10\text{ng/mL}$ eksiklik, $10\text{ ng/mL} \leq \text{D vitamini} < 20\text{ ng/mL}$ yetersizlik ve $20\text{ ng/mL} \leq \text{D vitamini}$ yeterlilik olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, en az 8 saatlik açlık sonrasında rutin bakılan biyokimyasal parametreleri; açlık kan glukozu,

glikolize hemoglobin A1c, serum kreatin düzeyi, eGFR, lipid profili; trigliserit, HDL-kolesterol, total kolesterol, LDL-kolesterol, hemogram parametreleri; hemogram parametrelerinin birbirine ve diğer parametrelere oranları [nötrofil/lenfosit oranı, monosit/HDL oranı, monosit/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı], spot idrar mikroalbumin/kreatin oranı, serum D vitamini düzeyi, mikrovasküler komplikasyonlardan diyabetik nöropati ve diyabetik nefropati incelendi.

Bulgular: Diabetes Mellituslu hastalarının yaş ortalaması $61,97 \pm 9,90$ yıl olarak bulundu. DM hastalarının 154'ü [%31,5] erkek iken 335 tanesi [%68,5] kadındı. Bu hastaların ortalama diyabet yaşı $10,86 \pm 6,52$ yıl ve ortalama vücut kitle indeksi [VKİ] $33,87 \pm 6,81$ kg/m² idi. Vitamin D düzeyi eksik [< 10 ng/ml] olan grupta 78 hasta, yetersiz grupta [$10-20$ ng/ml] 188 hasta mevcutken, yeterli grupta [≥ 20 ng/ml] ise 223 hasta vardı. Albüminüri düzeyleri de sırasıyla $77,06 \pm 206,45$ mg/g, $65,53 \pm 214,30$ mg/g ve $26,42 \pm 83,63$ mg/g olarak bulundu ve bu 3 grup arasında albüminüri düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu [$p=0,002$]. Vitamin D ve albüminüri düzeyi arasında çok düşük düzeyde negatif yönlü korelasyon mevcuttu [$r=-0,163$, $p<0,001$]. İnflamatuar parametreler [NLO, MHO, MLO, PLO] arasında vitamin D düzeyine göre 3 grup arasında anlamlı farklılık yoktu [$p>0,05$]. Vitamin D düzeyi nöropatisi olmayan hastalarda $20,36 \pm 9,29$ ng/ml, nöropatisi olan hastalarda $18,50 \pm 9,15$ ng/ml idi ve anlamlı derecede yüksekti [$p=0,032$].

Sonuç: Bu çalışma, Tip 2 DM hastalarında %54,4'ünde vitamin D'nin eksik ve yetersiz olduğunu gösterdi. Azalmış D vitamini düzeyi bozulmuş glisemik kontrol ile ilişkiliydi. Vitamin D eksikliği olan grupta albüminüri miktarında artma ile diyabetik nefropati sıklığında artma ve diyabetik nöropatide anlamlı artış gözlemlendi. NLO, MHO, MLO Tip 2 DM'de nefropati ve nöropati ile ilişkiliydi.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, Diabetik Nefropati, Diabetik Polinöropati, Vitamin D, Nötrofil Lenfosit oranı, Monosit Yüksek Dansiteli Lipoprotein Oranı, Monosit Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı

**COMPARISON OF MICROVASCULAR COMPLICATIONS AND
INFLAMMATORY MARKERS ACCORDING TO VITAMIN D LEVELS IN
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

Arş. Grv. Dr. Haydar GÜNGÖREN

Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine Medical Specialization Thesis

March 2024

Danışman: Dr. Öğr. Doç. Dr. Selvihan BEYSEL

ABSTRACT

Objective: Diabetes Mellitus [DM] is a global health problem characterized by hyperglycemia caused by pancreatic β -cell loss and/or dysfunction and peripheral resistance to insulin, in which genetic, autoimmune and environmental factors play a role. Microvascular complications such as diabetic nephropathy [DN], diabetic retinopathy [DR], diabetic neuropathy [DN] and macrovascular complications such as ischemic heart disease and stroke may occur. Studies have shown that microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus are a consequence of the chronic inflammatory process. Vitamin D has numerous non-calcemic effects and has been shown to have favorable effects on microvascular complications, both anti-inflammatory and through its ability to suppress the renin angiotensin aldosterone [RAAS] system. Ratios of complete blood count values such as neutrophil to lymphocyte ratio [NLR] can be used as cost-effective, easily calculated systemic inflammatory markers. In this study, we aimed to compare vitamin D with diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and systemic inflammatory parameters.

Materials and Methods: In our retrospective study, 489 patients aged 18-90 years with a diagnosis of diabetes mellitus who applied to Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinics between 01.01.2020-31.07.2023 were included. Patients were divided into 3 groups according to vitamin D level as vitamin D < 10 ng/mL deficiency, $10 \text{ ng/mL} \leq \text{vitamin D} < 20 \text{ ng/mL}$

insufficiency and $20 \text{ ng/mL} \leq$ vitamin D sufficiency. Age, gender, duration of diabetes, routine biochemical parameters after at least 8 hours of fasting; fasting blood glucose, glycated hemoglobin A1c, serum creatinine level, eGFR, lipid profile; triglycerides, HDL-cholesterol, total cholesterol, LDL-cholesterol, hemogram parameters; ratios of hemogram parameters to each other and to other parameters [neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-HDL ratio, monocyte lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio], spot urine microalbumin/creatinine ratio, serum vitamin D level, diabetic neuropathy and diabetic nephropathy among microvascular complications were analyzed.

Results: The mean age of patients with diabetes mellitus was 61.97 ± 9.90 years. Of the DM patients, 154 [31.5%] were male and 335 [68.5%] were female. The mean age at diabetes was 10.86 ± 6.52 years and the mean body mass index [BMI] was $33.87 \pm 6.81 \text{ kg/m}^2$. There were 78 patients in the deficient group [$< 10 \text{ ng/ml}$], 188 patients in the insufficient group [$10\text{-}20 \text{ ng/ml}$] and 223 patients in the sufficient group [$\geq 20 \text{ ng/ml}$]. Albuminuria levels were $77.06 \pm 206.45 \text{ mg/g}$, $65.53 \pm 214.30 \text{ mg/g}$ and $26.42 \pm 83.63 \text{ mg/g}$, respectively, and there was a statistically significant difference between these 3 groups [0,002]. There was a very low negative correlation between vitamin D and albuminuria level [$r=-0,163$, $p<0,001$]. There was no significant difference in inflammatory parameters [NLO, MHO, MLO, PLO] between the 3 groups according to vitamin D level [$p>0,05$]. Vitamin D level was $20.36 \pm 9.29 \text{ ng/ml}$ in patients without neuropathy and $18.50 \pm 9.15 \text{ ng/ml}$ in patients with neuropathy and was significantly higher [$p=0,032$].

Conclusion: This study showed that 54.4% of Type 2 DM patients were deficient or insufficient of vitamin D. Reduced vitamin D levels were associated with impaired glycemic control. Increased albuminuria, increased frequency of diabetic nephropathy and a significant increased in diabetic neuropathy observed in the vitamin D deficient group. NLO, MHO, MLO were associated with nephropathy and neuropathy in Type 2 DM.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy , Diabetic Polyneuropathy, Vitamin D, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Monocyte High Density Lipoprotein Ratio, Monocyte Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	2
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	3
TEŞEKKÜR.....	4
ÖZET	5
ABSTRACT.....	7
İÇİNDEKİLER	9
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	10
TABLolar DİZİNİ	12
1.GİRİŞ VE AMAÇ	13
2.GENEL BİLGİLER.....	15
2.1.Diabetes Mellitus	15
2.1.1.Diabetes Mellitus Tanım Ve Epidemiyoloji	15
2.1.2.Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	16
2.1.3.Diyabetes Mellitus Sınıflaması	17
2.1.4.Diyabetin Komplikasyonları	18
2.2.D Vitamini.....	21
2.2.1.Vitamin D Eksikliği	23
2.2.2.Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi Ve Tedavisi	24
2.3.Nötrofil Lenfosit Oranı Ve Diğer Hemogram Parametreleri.....	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1.Hasta Seçimi.....	27
3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	27
3.1.2.Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	27
3.2.Demografik Özellikler, Antropometrik Değerlendirme Ve Labaratuvar Ölçümleri	28
3.3.Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi.....	28
3.4.İstatiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	51
7.KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

1,25[OH] D3: 1,25 Dihidroksi Vitamin D

2 st PG: 2. Saat Plazma Glukozu

25[OH] D2: 25 Hidroksi Vitamin D2

7-DHC: 7 Dehirokolesterol

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

APG: Açlık Plazma Glukozu

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

CYP27B1: Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1/ 1 α - hidroksilaz

CYP2R1: Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1/ 25-hidroksilaz

CBC: Tam kan sayımı

D2: Ergokalsiferol

D3: Kolekalsiferol

DBH: Diyabetik Böbrek Hastalığı

DM: Diabetes Mellitus

DN: Diabetik Nefropati

DR: Diabetik Retinopati

FGF23: Fibroblast Growth Faktör-23

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL: Interlökin

IU: İnternational Unit

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LADA: Erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet

MA: Mikroalbuminüri

MED: Minimal Eritem Dozu

MHO: Monosit Yüksek Dansiteli Lipoprotein Oranı

MLO: Monosit Lenfosit Oranı

MODY: Maturity-Onset Diabetes of Young- Monogenik Diyabet

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

NLSF: Nötrofil Lenfosit Stres Faktörü

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PG: Plazma Glukozu

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RXR: Retinoid X Reseptörü

SDBY: Son dönem Böbrek Yetmezliği

TİP 2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

UACR: Üriner Albümin Kreatin Oranı

UKPDS: The UK Prospective Diabetes Study

UV: Ultraviyole

UVB: Ultraviyole B

VD: Vitamin D

VDR: Vitamin D Reseptörü

VDRE: Vitamin D Yanıt Elemanları

YRG: Yüksek Risk Grubu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus Ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri[20]	16
Tablo 2. GFR Ve Albuminüri Kategorilerine Göre KBH Prognuzu[36].....	20
Tablo 3. Vitamin D Eksikliğini Önlenmesi İçin Önerilen Günlük Vitamin D Dozları[79]	25
Tablo 4. Katılımcıların Demografik Ve Klinik Özellikleri	31
Tablo 5. Albüminüri Düzeyine Göre Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 6. Nefropati Varlığına Göre Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 7. Nöropati Varlığına Göre Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 8. Vitamin D Eksikliğine Göre Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 9. Vitamin D Eksikliğine Göre Katılımcıların Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Karşılaştırılması	38
Tablo 10. Vitamin D Düzeyi, Albüminüri Ve İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi	38

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus [DM], genetik, otoimmün ve çevresel etkenlerin rol aldığı, pankreas β -hücre kaybı ve/veya disfonksiyonu ile insüline karşı gelişen periferik direncin neden olduğu hiperglisemi ile karakterize küresel bir sağlık sorunudur [1]. Diyabetik nefropati [DN], diyabetik nöropati [DN] gibi mikrovasküler ve iskemik kalp hastalığı, inme gibi makrovasküler komplikasyonlar görülebilir. Yapılan araştırmalar diabetes mellitusun mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının kronik inflamatuvar sürecin bir sonucu olduğunu göstermiştir [2].

D vitamini [25-Hidroksi D vitamini, 25[OH]D] kalsiyum ve fosfor metabolizmasında etkili steroid yapıda bir hormondur [3]. D vitamini çok sayıda kalsemik olmayan etkiye sahiptir. Bunun nedeni cilt, iskelet kası, yağ dokusu, endokrin pankreas, bağışıklık hücreleri, kan damarları, beyin, meme, birçok kanser hücresi ve plasenta dahil olmak üzere çoğu doku ve hücrede vitamin D reseptörünün [VDR] bulunmasıdır. D vitamini, obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyon, kanserler ve otoimmün hastalıklar gibi kemik dışındaki hastalıklarda da rol oynadığı gösterilmiştir [3, 4].

D Vitamini eksikliğinin diyabetin başlangıcına katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır [5]. Bu durum, D Vitamini reseptörü [VDR] polimorfizmlerinin diyabetle bağlantılı olduğu bulgusuyla desteklenmektedir [6]. D vitamini, tip 2 diyabetin [DM] önlenmesine katkıda bulunabilecek bir steroid hormondur, çünkü adiposit farklılaşması sırasında adipogenezi düzenler, insülin sentezini uyarır, pankreas B hücrelerini korur ve kaslardaki insülin direncini azaltır [7].

Diabetes mellitus ve özellikle tip 2 diyabet [T2DM] dünya çapında giderek önem kazanmakta, birçok toplumda ve ortamda epidemik boyutlara ulaşmaktadır [8]. Epidemiyolojik çalışmalar, enflamatuvar biyobelirteçler ile T2DM ve komplikasyonlarının oluşumu arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [9]. D vitamini hem anti-inflamatuvar, hem de renin anjiotensin aldosteron [RAAS] sistemini

baskılama özelliği ile diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [10, 11].

Nötrofil lenfosit oranı [NLO], ve platelet lenfosit oranı [PLO] gibi tam kan sayımı değeri lerinin oranları uygun maliyetli, kolay hesaplanabilen sistemik inflamatuvar belirteçler olarak kullanılabilir [12, 13]. Yapılan çalışmalarda NLO, PLO değeri lerinin tip 2 diyabetin inflamatuvar belirteçleri olabileceği gösterilmiştir [12, 14].

Biz bu çalışmamızda D vitamini ile diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, sistemik inflamatuvar parametreleri karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

2.1.1.Diabetes Mellitus Tanım Ve Epidemiyoloji

Diyabet, relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [15]. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzensizliği ile karakterizedir. Bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direnci veya her ikisinin kombinasyonundan kaynaklanır [16]. Şiddetli hiperglisemi, poliüri, polidipsi, başka türlü açıklanamayan kilo kaybı, görme bozuklukları ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi klasik semptomların yanı sıra koma riskiyle birlikte ketoasidoz veya ketoasidotik olmayan hiperosmolar sendroma yol açar. Kronik hiperglisemi ayrıca insülin salgılanmasında ve/veya etkisinde bozukluklara yol açar, çeşitli doku ve organlarda [gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları] uzun süreli hasar ve işlevsel bozukluklarla ilişkilidir [17].

Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2013 yılında dünya genelinde 20-70 yaş arası 382 milyon yetişkinin Tip 2 DM hastası olduğunu ve bu kişilerin %80'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığını tahmin etmektedir. Bu sayının 2035 yılına kadar 592 milyona yükselmesi beklenmektedir [18]. Uluslararası Diyabet Federasyon [IDF] 2021 yılı verilerine göre Türkiye'de 9 milyon diyabetes mellitus hastası olduğu, 2045 yılında bu sayının 13,4 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ülkemizde 20-79 yaş arası DM prevalansı %15,9 olarak hesaplanmıştır. Tanı almamış 3,7 milyon diyabetli erişkin olduğu öngörülmektedir [19].

2.1.2.Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 1.Diabetes Mellitus Ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri [20]

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG [≥8 saat açlık]	≥126 [mg/dl]	100-125 [mg/dl]	<100 [mg/dl]	100-125 [mg/dl]	-
OGTT 2.saat PG [75 g glukoz]	≥200 [mg/dl]	<140 [mg/dl]	140-199 [mg/dl]	140-199 [mg/dl]	-
Rastgele PG	≥200 [mg/dl] +DM semptomları	-	-	-	-
HbA1c	≥%6,5 [≥48 mmol/mol]	-	-	-	%5,7- 6,4 [39- 47mmo l/mol]

APG: Açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: glukolize hemoglobin

Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında açlık plazma glukozu [APG], rastgele plazma glukozu [PG], 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki [OGTT] 2. saat plazma glukoz [2. st PG] düzeyi ve/veya A1C tetkiki yapılarak tanı konulabilir [20].

Bu tetkik sonuçlarından elde edilen spektruma göre normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylerin varlığında ise bozulmuş açlık glukozu [BAG], bozulmuş glukoz toleransı [BGT] gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Buna göre, BGT ve/veya BAG ve/veya A1C %5.7- 6.4 [39-47 mmol/mol] aralığındaki değerlerde saptanan kişilerde prediyabet varlığından söz edilmektedir [20].

2.1.3.Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Diabetes mellitus 4 ana grup olarak sınıflandırılır [21, 22].

2.1.3.1.Tip 1 Diyabet

Pankreatik beta hücrelerinin ağırlıklı olarak immünolojik aracılı yıkımı nedeniyle insülin salgısının bozulması ve genellikle mutlak insülin eksikliği ile oluşur. LADA [yetişkinlerin gizli otoimmün diyabeti], yetişkinlikte ortaya çıkması ve insülin salgısının daha yavaş kaybı ile karakterizedir [21, 22].

2.1.3.2.Tip 2 Diyabet

Başlangıçta çoğunlukla göreceli insülin eksikliği [tipik olarak glukozla bağlı insülin sekresyonunun bozulması] ile birlikte insülin etkisinin bozulması [insülin direnci] ile karakterizedir. Bu fonksiyonel bozukluklar, tek başına diyabetin klinik olarak ortaya çıkmasından çok önce veya metabolik sendromun bir parçası olarak bulunur [21, 22].

2.1.3.3.Gestasyonel Diyabet [GDM]

İlk olarak gebelik sırasında ortaya çıkan/teşhis edilen glukoz tolerans bozukluğu, ancak gebeliğin 20. haftasından önce diyabetin başlaması GDM'nin değil, gebe kalmadan önce var olan belirgin diabetes mellitusun göstergesidir [21, 22].

2.1.3.4.Diyabetin Diğer Spesifik Formları

Ekzokrin pankreas hastalıkları [örn. pankreatit, travma, cerrahi, tümörler, hemokromatozis, kistik fibroz], endokrin organlar [örn. Cushing sendromu, akromegali], ilaç-kimyasallar gibi nedenler [örn. glukokortikoidler, a-interferon, transplantasyon sonrası diyabet, HIV/AIDS tedavisi], İnsülin salgılanmasındaki genetik bozukluklar [örn. Gençlerde Olgunluk Başlangıcı Diyabeti, MODY] ve insülin etkisi [örn. lipoatrofik diyabet], diğer genetik sendromlar [örn. Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner

sendromu], enfeksiyonlar [örn. konjenital kızamıkçık] ve otoimmün aracılı diyabetin nadir formları [örn. stiff-man sendromu] [21, 22].

2.1.4.Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetik komplikasyonların patogeneğinde, reaktif oksijen türlerinin [ROS] aşırı üretiminin yarattığı oksidatif stres ve biyoaktif bir sfingolipid olan seramidin önemli inhibitör etkilere sahip olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır [23, 24].

2.1.4.1.Diyabetik Nöropati

Diyabetin en yaygın komplikasyonlarından biri diyabetik periferik nöropatidir [DPN]. Ayrıca, kronik hipergliseminin merkezi sinir sistemi üzerinde çeşitli olumsuz etkileri olabileceği gibi, gastropareziye de neden olabilir [25, 26]. Kronik hipergliseminin nörotoksik etkisinin patofizyolojisi karmaşıktır ve glikasyon son ürünleri, oksidatif stres, poliol yolunun aktivasyonu, nitrit oksit ve vasa-nervorumda iskemik hasarı içerir. Klinik ifade çok yönlüdür ve lezyonlar hem periferik hem de otonom sinir sistemlerini etkiler [27]. Diyabetik nöropati küçük lifleri, büyük lifleri veya her ikisini de etkileyebilir. Küçük liflerdeki bozulma ilk olarak alt ekstremitelerde ağrı ve hiperaleji olarak kendini gösterir, ardından sıcak hassasiyet kaybı ve hafif dokunma ve iğne batması hissinde azalma görülür. Büyük lif disfonksiyonu, azalmış titreşim algısı, pozisyon duygusu kaybı, zayıflık, kas kaybı ve azalmış tendon refleksleri olarak gösterilebilir [28]. Diyabetik polinöropati genellikle distal ve "çorap benzeri" olarak ifade edilir. Parestezi ve disestezi, dayanılmaz, sürekli veya yakıcı olarak algılanan ve öğütücü tipte ağrı ile ilişkili olabilir. Diyapazon ve monofilament ile yapılan klinik muayene, bilateral ve simetrik titreşim duyarlılığı [diyapazon] kaybı ile yüzeysel termal ve ağrılı dokunsal hassasiyette bozulma olduğunu ortaya koymaktadır. Ağrılı nöropatiler tip 2 diyabetlilerin %20'sini etkiler ve tip 1 diyabetlilere göre dört kat daha sık görülür. Küçük lifleri içerirler ve elektromiyografik olarak analiz edilemezler; tanıları öncelikle kliniklidir. Ağrının alevlenmesinde veya iyileşmesinde hipergliseminin rolü resmi olarak gösterilmemiştir. Ağrılı nöropatiler geleneksel opioid veya opioid olmayan analjezikler, trisiklik antidepresanlar [ortostatik hipotansiyon veya kapalı açılı glokom durumu hariç], serotonin ve/veya noradrenalin geri alım inhibitörü antidepresanlar veya antikonvülsanlar ile tedavi edilebilir [29, 30].

2.1.4.2.Diyabetik Nefropati

Diyabet, kronik son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedeni haline gelmiştir. Nefropati öncelikle mikroanjiyopatinin bir sonucudur [27]. Esas olarak hipergliseminin glomerüler morfoloji ve fonksiyon üzerindeki etkisiyle bağlantılı olan mikroanjiyopatiye ek olarak, yaş, hipertansiyon ve aterosklerozun zararlı etkileri de vardır; öyle ki böbrek yetmezliğine ilerleme aynı zamanda kardiyovasküler riskin arttığına işaret eder [31]. Geleneksel olarak DN'nin doğal seyri, esas olarak Mogensen ve ark.'nın önerisine dayanarak 5 aşamadan oluşur [32]. Mikroalbuminüri bu komplikasyonlara sahip bireylerde ortaya çıkan ilk bozukluktur. Bunu makroalbuminüri ve böbrek fonksiyonlarında azalma takip eder. Bu temelde DN taraması ve tanısı halen albuminüri değerlendirmesine dayanmaktadır. Albumin atılım hızının 30-300 mg/gün [20-200 mg/dk] arasında kalıcı olması durumuna mikroalbuminüri denir. Albumin atılım hızının 300 mg/gün'ün üzerinde olmasına aşık nefropati denir [33]. Diyabetik hastalarda kronik böbrek hastalığının diğer nedenlerini dışlamak kaydıyla, böbrek fonksiyonlarında değişiklik olması DN olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği'nin en son kılavuzuna göre tanı, tahmini glomerüler filtrasyon hızında azalma [eGFR <60 ml/dak/1.73m²] ve/veya >3 ay boyunca devam eden idrar albumin atılımında artış [≥ 30 mg/g kreatinin] bulgularına dayanmaktadır [34]. Albuminüri tahmini, spot idrar örneğindeki albumin kreatin oranının [UACR] hesaplanmasıyla veya önceden tanımlanmış bir süre boyunca [24 saatlik toplama] albumin atılımının ölçülmesiyle gerçekleştirilebilir [34]. 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az 2'sinin anormal olması albuminüri tanısı koydurur[20]. Albuminürinin makro ve mikroalbuminüri olarak geleneksel sınıflandırması yakın zamanda değiştirilmiştir. KDIGO 2012 Klinik Uygulama Kılavuzunda albuminüri şu şekilde ayrılmıştır. 3 kategori, A1 [normal ila hafif artmış, UACR <30 mg/gkreatinin], A2 [orta derecede artmış, UACR 30-300 mg/g kreatinin] ve A3 [ciddi derecede artmış, UACR >300 mg/g kreatinin] [35]. Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış, evre 3 olgular yani GFH 30-59 ml/dk/1.73 m² olanlar, G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. GFR ve albuminüri düzeyine göre KBH evrelerinde, Yeşil: Düşük risk [başka nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok], Sarı: Orta derecede artmış

risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk olarak gruplandırılmıştır. Renk skalasındaki artışa göre progresyon, morbidite ve mortalite riskinde artış mevcuttur [36].

Tablo 2. GFR Ve Albuminüri Kategorilerine Göre KBH Prognozu [36]

				Persistan albuminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri [ml/dk/1.73 m ²] Tanım ve aralık	E1	Normal veya yüksek	≥90			
	E2	Hafif azalmış	60-89			
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	E3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	E4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	E5	Böbrek yetersizliği	<15			

Yeşil: Düşük risk [başka nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok], Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

Böbrek yetmezliğinin tedavisi glisemi, kan basıncı, lipid seviyeleri ve mikroalbuminüriyi kontrol etmeyi amaçlayan kombine bir stratejiye dayanmaktadır. Mikroalbuminüri en önemli hedeftir, çünkü normalleşmesinin makroproteinemi aşamasına ilerlediğinde böbrek fonksiyonlarında üç kat daha az bir düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir [37, 38].

2.1.4.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati [DR] diyabetin en sık görülen komplikasyonudur ve gelişmiş ülkelerde çalışma çağındaki nüfusta önlenebilir körlüğün önde gelen nedenidir [39, 40]. DR uzun zamandır diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir; ancak artan kanıtlar, nörodejenerasyonun patogenezinde erken bir olay olduğunu göstermektedir [41, 42]. Aslında, herhangi bir mikrovasküler anormallik belirtisi olmayan hastalarda da retina fonksiyonlarında anormallikler tespit edilebilir ve Amerikan Diyabet Derneği [ADA] yakın zamanda DR'yi oldukça spesifik bir

nörovasküler komplikasyon olarak tanımlamıştır [43]. DR nefropati olasılığını artırır [44, 45] ve mikro veya makroalbuminüriye ilerlemenin önemli ve bağımsız bir öngörücüsüdür [44]. DR, glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşle ilişkilidir [46, 47] Bu nedenle, DR'li bireylerin albuminüri ve bozulmuş glomerüler fonksiyon varlığı açısından yakından izlenmesi, daha ciddi böbrek hastalığına ilerlemenin önlenmesine yardımcı olabilir. Mikrovasküler komplikasyonlara ek olarak, DR'nin varlığı diyabetin makrovasküler komplikasyonlarının, özellikle de serebrovasküler komplikasyonların [inme, serebral enfarktüs/ hemoraji], kardiyovasküler komplikasyonların [ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar ve koroner kalp hastalığı] ve periferik komplikasyonların [ayak ülserleri, alt ekstremité amputasyonları ve periferik arter hastalığı] gelişimiyle de ilişkilendirilmiştir [48] DR'nin yanı sıra mikroalbuminüri ve periferik nöropatinin kardiyovasküler hastalıkların, kolesterol ve hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinden çok daha iyi belirleyicileri olduğu unutulmamalıdır [49].

Mevcut tedaviler, görme yetisinin önemli ölçüde etkilendiği DR'nin geç evrelerini hedeflemektedir. DR'nin patogenezinin daha iyi anlaşılması, DR'nin erken evreleri için yeni ve daha etkili önleyici/girişimsel stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır [50, 51].

2.2.D Vitamini

D vitamini yağda çözünen bir sekosteroid olup iki şekilde bulunur: D2 [ergokalsiferol] vitamini ve D3 [kolekalsiferol] vitamini [52]. Bitkiler ve mantarlar ergosterolden D2 vitamini üretirken [53], insan derisi güneşten gelen UVB radyasyonuna maruz kaldığında 7-dehidrokolesterolden [7-DHC] D3 vitamini üretir [54]. UV fotonları, 7-DHC'yi previtamin D'ye dönüştüren fotokimyasal bir reaksiyonu tetikler, daha sonra bir dizi termal izomerizasyon yoluyla D3 vitamini haline gelir [55]. D3 vitamini karaciğere taşınır ve CYP2R1 [25-hidroksilaz] tarafından D vitamininin dolaşımdaki ana formu olan 25-hidroksivitamin D3 [25[OH]D3] 'ye dönüştürülür [56, 57]. Son olarak, 25[OH]D3 böbreklerde CYP27B1 [1 alfa hidroksilaz] aracılığıyla aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25[OH] D23] 'ye dönüştürülür [58]. 1,25[OH] D23 'nin birincil işlevi fosfor kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek normal kalsiyum seviyelerini ve kemik gelişimini korumaktır. Ayrıca, D vitamini reseptörleri [VDR'ler] çok sayıda

dokuda [prostat, beyin, meme, pankreas, kolon ve bağışıklık hücreleri] keşfedildiğinden, D vitamini iskelet dışı etkiler de sağlayabilir. 1,25[OH] D23 bağışıklık fonksiyonunda ve çeşitli hücre soylarında [lenfositler, endotel hücreleri, osteoblastlar ve keratinositler] hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynayabilir. D vitamini hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus dahil olmak üzere kardiyometabolik sonuç riskini değiştirebilir. D vitamininin birçok biyolojik süreçteki düzenleyici rolü iyi belgelenmiş olsa da, immünoinflamatuvar, enfeksiyöz veya hiperproliferatif hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için D vitamini takviyesinin terapötik kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur. 1,25[OH] D2-3 işlevlerinin çoğunu retinoid X reseptörü [RXR] ile bir heterodimer oluşturan nükleer VDR aracılığıyla yerine getirir. VDR/RXR de hedef genlerdeki D vitamini yanıt elemanlarına [VDRE] bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler. VDR yolu, biyolojik etkilerini göstermek için diğer hücre içi sinyal yollarıyla etkileşime girer. Bazı durumlarda, 1,25[OH] D2-3 gen ekspresyonunu veya protein sentezini etkilemeden etkisini gösterir [59].

Diabetes mellitus ve komplikasyonları D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir, ancak D vitamini eksikliğinin diyabetik böbrek hastalığının [DBH] bir nedeni mi yoksa sadece bir sonucu mu olduğu en önemli soru olmaya devam etmektedir. Çok sayıda hayvan ve insan çalışmasında, D vitamininin DBH gelişiminde kritik bir rol oynadığı gösterilmiş olmasına rağmen, D vitamininin DBH gelişiminde ve önceden var olan böbrek hasarının tersine çevrilmesinde olası böbrek koruyucu rolü bilinmemektedir. D vitamini ve analoglarının mortalite, son dönem böbrek hastalığı [SDBH] ilerleme, DBH gelişimi ve tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki [eGFR] düşüşü nasıl etkileyebileceğini belirlemek için daha kapsamlı, uzun süreli, randomize, kontrollü insan çalışmalarına ihtiyaç vardır [60, 61].

D vitamini, diyabetik retinopati, miyopi, yaşa bağlı maküler dejenerasyon ve kuru göz sendromu ile de ilişkilendirilmiştir. D vitamini hastalıklarla ilgili çeşitli süreçlerle ilişkilendirilmiş olsa da, bu hastalıkların nedenleri karmaşıktır ve altta yatan mekanizmalar hakkındaki bilgiler sınırlı kalmaktadır. D vitamini sadece mineral metabolizmasının homeostazı üzerinde etkili olmakla kalmaz, aynı zamanda antienflamatuvar ve antioksidan özelliklere de sahiptir. Hücre döngüsünün hücre bölünmesi, çoğalması ve apoptoz gibi çeşitli yönlerini modüle ederek anti-anjiyogenez

sürecini etkiler. Oküler dokular D vitamini reseptörü [VDR] ve D vitamini düzenleyici enzimler içerir ve araştırmalar bu dokuların D vitaminini aktive edip düzenleyebildiğini göstererek D vitamininin göz sağlığını korumadaki önemini ortaya koymuştur [62].

2.2.1.Vitamin D Eksikliği

Vitamin D'nin çoğunluğu %80-90 UVB ışınları etkisiyle deride sentezlenir, az bir kısmı besinlerle alınır. Sentezlenebilmesi için direk cilde güneş ışını teması gerekir; tül, cam veya güneş koruyucu kremler vitamin D sentezini engeller. Ülkemizin dünya üzerindeki enleminde mayıs-kasım aylarında ve saat 10.00-15.00 arasında üretim en siktir. Açık tenli kişilerde minimal eritem dozu [MED] oluşturacak [ciltte hafif pembelik] güneş ışığı maruziyeti için 15 dakika yeterli iken, koyu tenli kişilerde bu süre daha uzundur. Tüm vücudun minimal eritem dozu [MED] oluşturacak şekilde güneş ışığına maruz kalması ile oral alınan 20.000 IU vitamin D dozuna eş değer olacak şekilde deride vitamin D üretimi gerçekleşir. Sadece el kol ve bacakların maruz kalması 3000 IU vitamin D sentezi sağlar [63-67].

1,25-dihidroksi Vitamin D'nin yarı ömrü 4 saat kadar kısadır. Kan konsantrasyonunun da çok düşük olması nedeniyle, vitamin D eksikliği tanısında kullanılması önerilmemektedir. 25[OH] vitamin D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. D vitamini durumunu anlamak için en iyi parametre serum 25[OH] vitamin D düzeyidir. 25[OH] vitamin D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, kılavuzların çoğu D vitamini'nin, 20 ng/ml'nin [50 nmol/L] üzerinde olmasını yeterli, 10 ile 20 ng/ml [25-50 nmol/L] arasındaki düzeyi yetersizlik, 10 ng/ml'nin [25 nmol/L] altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir. Serum 25[OH] D düzeyinin <10-12 ng/ml'nin altında olması rikets/osteomalazi riskinde artışla ilişkilidir. 25[OH] D düzeyi >150 ng/ml ölçüldüğü durumlarda vitamin D intoksikasyonu düşünülmelidir [63, 68-71].

Vitamin D eksikliği nedenleri, yetersiz alım veya emilim [besinlerle yetersiz alım, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, yağ malabsorbsiyonu, gastrektomi, ince barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreas yetersizliği], vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı [antikonvülzanlar, antifungal ilaçlar, antitüberküloz ilaçları], vitamin D bağlayan protein kaybı [nefrotik sendrom], defektli 1-

alfa 25- hidroksilasyon [hipoparatiroidi, renal yetmezlik, 1-alfa-hidroksilaz eksikliği], aktif vitamin D [kalsitriol]'ye hedef organ cevapsızlığı [herediter vitamin D-bağımlı rikets] olarak sayılabilir [72].

2.2.2.Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi Ve Tedavisi

Yaşlılarda günlük D vitamini gereksiniminin daha yüksek dozlarda olduğu belirtilmiştir[73, 74]. 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde daha yüksek vitamin D dozları [800-1000 IU/gün] kırık riskini azalttığı için önerilmektedir [75].

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu 19-70 yaş arasındaki erişkinlerde minimum günlük D vitamini ihtiyacını 600 IU, 70 yaş üzerinde vitamin D düzeylerindeki düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini ihtiyacı olduğunu belirlemiştir. Günlük ihtiyacın karşılanmasında gıda ve güneşe maruz kalmanın yeterli olmadığını, D vitamin takviyesi gerektirdiğini belirtmiştir. Riskli kişilerde uygun dozlarda takviye yapılmasını önermiştir[72]. D vitamini replasmanı yapılırken yeterli kalsiyum alımının sağlanması önerilmektedir [19-70 yaş: 1000 mg/gün, >70 yaş: 1200 mg/gün] [76].

Kronik böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon oranı [eGFR] <30 ml/dk olanlarda aktif D vitamini [1,25 OH Vitamin D; kalsitriol] [0.25-0.50 mikrogram/gün] kullanılmalıdır. eGFR>30 ml/dk olanlarda vitamin D takviyesi normal popülasyonla aynı şekilde yapılması önerilir [63].

Yetişkinlerde 25[OH] vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında ise, Vitamin D3 [kolekalsiferol] 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilmesi ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 20 ng/ml ve üzerine çıkarılması önerilmektedir. Hedef vitamin D düzeyi sağlandığında, vitamin D günlük idame dozunda devam edilmelidir [63, 77].

Kemik dışı, non-kalsemik etkileri için 25[OH] D'nin 30-50 ng/ml düzeyinde olması önerilir [78].

Tablo 3.Vitamin D Eksikliğini Önlenmesi İçin Önerilen Günlük Vitamin D Dozları [79]

Günlük önerilen vitamin D dozları			
Yaş grupları	EAR [tahmini ortalama gereksinim] IU [µg]	RDA [önerilen diyetle alım] IU [µg]	UL [tolerabl üst sınır]IU [µg]
19-30 yaş	400 [10]	600 [15]	4000 [100]
31-50 yaş	400 [10]	600 [15]	4000 [100]
51-70 yaş	400 [10]	600 [15]	4000 [100]
>70 yaş	400 [10]	800 [20]	4000 [100]
Gebelik			
19-30 yaş	400 [10]	600 [15]	4000 [100]
31-50 yaş	400 [10]	600 [15]	4000 [100]
Laktasyon*			
19-30 yaş	400 [10]	600 [15]	4000 [100]
31-50 yaş	400 [10]	600 [15]	4000 [100]
*Anne gereksinimi: 4000-6000 IU [eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyor ise]			

2.3.Nötrofil Lenfosit Oranı Ve Diğer Hemogram Parametreleri

Nötrofiller ve lenfositler insan konak savunmasının temel hücresel bileşenleridir. Lökositlerin dağılımı ve sayısı hastanın immünolojik durumuna ve enfeksiyonun etiolojisine bağlıdır. Nötrofiller enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ilk hücresel savunma hattını oluştururken, lenfositler adaptif bağışıklıkta rol oynar. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı fizyolojik immün yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalmayı teşvik eder [80].

Enfeksiyon, inflamasyon veya malign hastalıkların seyri sırasında gelişen kan hücrelerinin dağılımındaki değişiklikler, CBC [tam kan sayımı]'den hesaplanan kan parametrelerinin hastalıkların tanı ve seyrinde kullanılabilecek yeni biyobelirteçler olabileceği fikrini doğurmuştur. NLO [nötrofil/lenfosit oranı], MLO [monosit/lenfosit oranı], PLO [trombosit-lenfosit oranı], ve RDW [eritrosit dağılım genişliği] gibi biyobelirteçlerin farklı hastalıklarda rolü olduğu bildirilmiştir [81-83].

İn vivo çalışmalar, aktive trombositlerin normal endotele bağlanabildiğini ve monosit göçünü ve inflamatuvar yanıtı teşvik etmek için güçlü inflamatuvar, mitojenik ve kemotaktik mediatörler salgıladığını göstermiştir. NLO, PLO ve MLO sistemik inflamasyonda salgılanan sitokinler tarafından artırılır [81].

NLO kavramı, çeşitli patolojik durumlar ve hastalıklar sırasında doğuştan gelen immünite ve adaptif immünite arasında bir reaksiyon olarak immün-inflamatuvar yanıtın dinamik seyri hakkında yeni bir anlayış getirmiştir. Basit, ucuz ve kolay elde edilebilir bir parametre olarak NLO otonom sinir sistemi, nöroendokrin sistem ve bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık ilişkileri yansıtmaktadır. Strese karşı bağışıklık sisteminde dolaşımdaki nötrofil sayısındaki artış ve lenfosit sayısındaki derin düşüşün, her ikisinin de aynı anda, ancak zıt yönlerde olduğu gözlemlenmiştir. Hem nötrofil hem de lenfositopeninin dolaşımdaki lökositlerin stres, yaralanma, travma, majör cerrahi, bakteriyemi, sistemik inflamasyon, SIRS [sistemik inflamatuvar yanıt sendrom] ve sepsise doğal fizyolojik yanıtını yansıttığına dair gözlemlerle birlikte, Nötrofil/lenfosit stres faktörü [NLSF] olarak adlandırılan nöroendokrin stres ve immün-enflamatuvar yanıtın yoğunluğunun en uygun, basit ve güvenilir parametresi olarak nötrofil/lenfosit oranı önerilmektedir. Bu oran, iki temel immünokompetan lökosit popülasyonu, yani nötrofil granülositler [doğuştan gelen immün sistem] ve lenfositler [adaptif immün sistem] arasındaki sıkı fonksiyonel ilişkinin en iyi ifadesidir. Nötrofil-lenfosit oranı [NLO], periferik tam kan sayımlarından mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle kolayca elde edilir. Başlangıçta NLO, bakteriyemi de dahil olmak üzere sepsis ve sistemik enfeksiyonun ciddiyetini değerlendirmek için kritik hastalarda SIRS ve stresin basit bir indeksi olarak önerilmiştir. Yaş, ırk, ilaçlar, inme, diyabetes mellitus, obezite, solid organ kanserleri, anemi stres gibi birçok durumdan etkilenebilmektedir [84-89].

NLO ve PLO değerleri; diyabetin mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nefropati, nöropati için bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının erken tanısı için yararlı biyobelirteçler olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır [90-92].

3.GEREÇ ve YÖNTEM

“Diabetes Mellituslu Hastalarda D Vitamini Düzeylerine Göre Mikrovasküler Komplikasyonlar ve İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması” başlıklı çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan 01.09.2023 tarihli, 2023/9 toplantı numaralı kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

3.1.Hasta Seçimi

Retrospektif olarak planlanan çalışmamıza; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 01.01.2020-31.07.2023 tarihleri arasında başvuran diyabetes mellitus tanısı olan 18-90 yaş arası rutin yıllık diyabet kontrolleri için mikrovasküler komplikasyonlardan, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati açısından bakılmış ve rutin hemogram, biyokimya tetkikleri ve vitamin D düzeyi ölçülmüş 489 hasta dahil edilmiştir.

3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Klinik olarak tip 2 diyabetes mellitus tanılı olmak
- 18 yaş üstü
- 90 yaş altı
- Rutin yıllık diabet kontrollerinde mikrovasküler komplikasyon taraması ve vitamin D düzeyi bakılmış olmak

3.1.2.Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Tip 1 DM
- 18 yaş altı
- 90 yaş üstü
- Son dönem böbrek yetmezliği olan
- İleri düzeyde karaciğer yetmezliği olan

- Akut enfeksiyon tablosu olan
- Malignensi öyküsü olan
- İnflamatuvar süreci etkileyecek romatizmal hastalık öyküsü olan
- Tam kan sayımını etkileyecek hematolojik hastalığı olan
- D vitamini ölçümünü etkileyecek ilaç ve besin takviyesi kullanan

3.2.Demografik Özellikler, Antropometrik Değerlendirme ve Laboratuvar Ölçümleri

İlgili polikliniğimize ayaktan başvuran ve belirtilen kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tıbbi endikasyon dahilinde ilgili kliniklerde alınmış hasta anamnezi, kaydedilmiş fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, tetkik edilmiş nöropati ve nefropati verileri bilgi yönetim sistemi üzerinden detaylı incelendi.

Hastaların boy, kilo ölçümleri poliklinik ortamında yapılmıştır. Beden kütle indeksi [BKİ] vücut ağırlığının [kilogram] boyun karesine [metrekare] bölünmesiyle elde edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, en az 8 saatlik açlık sonrasında rutin bakılan biyokimyasal parametreleri; açlık kan glukozu, glikolize hemoglobin A1c [HbA1c] , serum BUN, serum kreatin düzeyi, eGFR, serum sodyum, serum potasyum, serum albümin, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, lipid profili; trigliserit, HDL-kolesterol, total kolesterol, LDL-kolesterol, TSH düzeyi, CRP düzeyi, hemogram parametreleri; hemogram parametrelerinin birbirine ve diğer parametrelere oranları [nötrofil lenfosit oranı, monosit-HDL oranı, monosit lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı], spot idrar mikroalbumin/kreatin oranı, serum D vitamini düzeyi hastanemiz elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

3.3.Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Başvuran hastalarda yıllık önerilen rutin kontrolleri gereği diyabetik nefropati, diyabetik nöropati varlığı araştırıldı. Diyabetik nefropati, 3-6 aylık zaman aralığında en

az 2 defa, hastaların sabah ilk idrarında bakılan spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g olması olarak tanımlandı.

Diyabetik nöropati, duysal belirti ve bulgulardan en az ikisinin pozitif olması, distal simetrik polinöropati ile uyumlu refleks anormallikleri veya elektromyografi [EMG] ile tespit edilen sinirlerdeki işlev bozukluğu olarak tanımlandı.

Albüminüri düzeylerine göre hastalar spot idrar mikroalbumin/kreatin oranı < 30 mg/g normal, $30 \leq$ mikroalbumin/kreatin oranı < 300 mg/g orta derecede artmış ve mikroalbumin/kreatin oranı ≥ 300 mg/g ciddi derecede artmış olarak gruplandırıldı.

D vitamini < 10 ng/mL eksiklik, $10 \text{ ng/mL} \leq$ D vitamini < 20 ng/mL yetersizlik ve $20 \text{ ng/mL} \leq$ D vitamini yeterlilik olarak kategorize edildi.

Hastaların albüminüri düzeyleri ile nefropati varlığı, nöropati varlığına göre klinik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, hemogram parametleri; hemogram parametrelerinin birbirine ve diğer parametrelere oranları [nötrofil lenfosit oranı, monosit-HDL oranı, monosit lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı], serum D vitamini düzeyi karşılaştırıldı.

Vitamin D düzeylerine göre klinik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, hemogram parametleri; hemogram parametrelerinin birbirine ve diğer parametrelere oranları [nötrofil lenfosit oranı, monosit-HDL oranı, monosit lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı], spot idrar mikroalbumin/kreatin oranı karşılaştırıldı.

Vitamin D düzeyi, spot idrar mikroalbumin/kreatin oranı, hemogram parametrelerinin birbirine ve diğer parametrelere oranları [nötrofil lenfosit oranı, monosit-HDL oranı, monosit lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı] arasında korelasyon analizi yapıldı.

3.4.İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS ver. 22.0 [IBM Corp., Armonk, NY, USA] ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve box-plot grafikler ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler, medyan ve yüzdelikler [%25-%75] olarak sunuldu. Nöropatisi olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıklar numerik veriler için bağımsız örneklem T testi veya Mann-Whitney U testi [normal dağılıma uymuyorsa] kullanılarak karşılaştırıldı. Nefropatisi olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıklar numerik veriler için bağımsız örneklem T testi veya Mann-Whitney U testi [normal dağılıma uymuyorsa] kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare testleri kullanılarak analiz edildi. D vitamin eksik olan, yetersiz olan ve yeterli olan grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA veya Kruskal Wallis testi [normal dağılıma uymuyorsa] kullanıldı. Benzer şekilde normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA veya Kruskal Wallis testi [normal dağılıma uymuyorsa] kullanıldı. Post-hoc analizde, gruplar arası farklılıklar varyanslar eşit dağılıyorsa Tukey testi kullanılarak, eşit dağılım yoksa Tamhane testi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların klinik verileri arasındaki ilişkinin değerlendirmesi için verilerin normal dağılım durumuna göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi testleri kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4. Katılımcıların Demografik Ve Klinik Özellikleri

	Hasta Grubu [n=489]	[Min. - Max.]
Yaş, yıl	61,97 ± 9,90	35 – 89
Cinsiyet		
Erkek	154 [%31,5]	
Kadın	335 [%68,5]	
VKİ, kg/m ²	33,87 ± 6,81	19,53 – 57,77
DM yaşı, yıl	10,86 ± 6,52	1 – 32
Vitamin D düzeyi, µg/l	19,63 ± 9,27	3 – 48,5
Eksik [<10]	78 [%16,0]	
Yetersiz [10-20]	188 [%38,4]	
Yeterli [≥20]	223 [%45,6]	
Nefropati		
Var	100 [%20,4]	
Yok	389 [%79,6]	
Albüminüri, mg/g	49,54 ± 167,24	0 - 1800
Normal [<30]	389 [%79,6]	
Orta [30-300]	81 [%16,5]	
Aşıkâr [≥300]	19 [%3,9]	
Nöropati		
Var	192 [%39,3]	
Yok	297 [%60,7]	
Açlık kan glukozu, mg/dl	151,71 ± 54,67	67 – 420
HbA1c, %	7,65 ± 1,65	5,1 – 15,2
GFR, ml/dk	84,17 ± 19,86	27 – 134
Kreatinin, mg/dl	0,83 ± 0,24	0,37 – 1,85
LDL, mg/dl	119,42 ± 40,05	29,7 – 274,4
HDL, mg/dl	48,60 ± 13,13	18,9 – 107,5
Trigliserid, mg/dl	169,66 ± 95,80	40,6 – 789,0
TSH, mIU/l	2,07 ± 1,33	0,17 – 11,00
NLO	2,18 ± 1,04	0,7 – 9,9
MHO	0,01 ± 0,01	0,00 – 0,04
MLO	0,28 ± 0,12	0,08 – 1,18
PLO	126,30 ± 48,32	44,44 – 394,34

Veriler ortalama ± standart sapma/min-max ve frekans [%] olarak ifade edilmiştir.
NLO:Nötrofil-Lenfosit Oranı, MHO:Monosit-HDL Oranı, MLO:Monosit-Lenfosit Oranı, PLO:Platelet-Lenfosit Oranı

Bu çalışmaya, DM tanılı ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji polikliniklerinde takipli 489 hasta dâhil edildi. DM hastalarının yaş ortalaması $61,97 \pm 9,90$ yıl olarak bulundu. DM hastalarının 154'ü [%31,5] erkek iken 335 tanesi [%68,5] kadındı. Bu hastaların ortalama diyabet yaşı $10,86 \pm 6,52$ yıl ve ortalama vücut kitle indeksi [VKİ] $33,87 \pm 6,81 \text{ kg/m}^2$ idi. Hastalar vitamin D düzeyine göre 3 gruba ayrıldı. Eksik olan [$<10 \text{ µg/l}$] grupta 78 [%16,0] hasta, yetersiz [$10-20 \text{ µg/l}$] grupta 188 [%38,4] hasta mevcutken, yeterli [$\geq 20 \text{ µg/l}$] grupta ise 223 [%45,6] hasta vardı. Çalışmaya katılan hastaların 100'ünde [%20,4] nefropati varken 389 tanesinde [%79,6] nefropati yoktu. Albüminüri miktarına göre de hastalar 3 gruba ayrıldı. Normal olan grupta 389 hasta, orta düzey albüminüri grubunda 81 hasta varken, aşikâr albüminüri grubunda 19 hasta mevcuttu. 192 hastada nöropati mevcutken, 297 hastanın diyabetik nöropatisi yoktu. 489 hastanın ortalama açlık kan glukoz düzeyi $151,71 \pm 54,67 \text{ mg/dl}$ ve ortalama HbA1c düzeyi $\% 7,65 \pm 1,65$ olarak bulundu. Hastaların diğer laboratuvar özellikleri tablo 4'de verilmiştir.

Hastaların albüminüri düzeylerine göre demografik ve laboratuvar özellikler tablo 5'de gösterilmiştir. Normal, orta ve aşikâr albüminüri hastaların yaş ortalamaları sırasıyla $61,19 \pm 9,89$ yıl, $64,89 \pm 9,44$ yıl ve $65,58 \pm 9,58$ yıl olarak bulundu. Bu 3 grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu [$p=0,002$]. Üç grubun diyabet yaş ortalamaları ise sırasıyla $10,14 \pm 6,21$ yıl, $12,36 \pm 6,04$ yıl, $19,26 \pm 7,90$ yıl idi ve 3 grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu [$p=<0,001$]. Vitamin D değerleri normal albüminüri düzeyi olan hastalarda $20,53 \pm 9,51 \text{ µg/l}$, orta düzeyde albüminürisi olan hastalarda $16,62 \pm 7,39 \text{ µg/l}$ iken, aşikâr düzeyde albüminürisi olan hastalarda $14,03 \pm 6,72 \text{ µg/l}$ idi ve anlamlı farklılık mevcuttu [$p=<0,001$]. Açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu; p değerleri sırasıyla $<0,001$ ve $0,005$ olarak bulundu. Kreatinin ve GFR düzeyleri arasında da anlamlı farklılık mevcuttu ve p değeri her iki laboratuvar değeri için $<0,001$ idi. Ortalama kan albümin düzeyi 3 grup için sırasıyla $4,56 \pm 0,31 \text{ g/dl}$, $4,44 \pm 0,33 \text{ g/dl}$ ve $4,36 \pm 0,34 \text{ g/dl}$ ve p değeri $0,006$ idi. Albüminüri düzeyleri de sırasıyla $9,73 \pm 6,39 \text{ mg/g}$, $74,55 \pm 52,24 \text{ mg/g}$ ve $757,83 \pm 422,67 \text{ mg/g}$ olarak bulundu ve bu 3 grup albüminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu [$<0,001$]. Trigliserid düzeyleri arasında da anlamlı farklılık mevcuttu [$p=0,024$]. NLO değerleri normal albüminüri düzeyi olan hastalarda $2,11 \pm 0,99$, orta düzeyde albüminürisi olan hastalarda $2,40 \pm 1,17$ iken, aşikâr düzeyde

albüminürisi olan hastalarda $2,85 \pm 0,97$ idi ve anlamlı farklılık mevcuttu [$p < 0,001$]. MHO ve MLO düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu, p değerleri sırasıyla 0,023 ve 0,005 olarak bulundu. 3 grubun VKİ, LDL, HDL, TSH ve PLO değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu [p değerleri sırasıyla 0,612, 0,246, 0,070, 0,771 ve 0,392].

Tablo 5. Albüminüri Düzeyine Göre Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Normal [n=389]	Orta [n=81]	Aşikâr [n=19]	p
Yaş, yıl	61,19 $\pm$ 9,89	64,89 $\pm$ 9,44	65,58 $\pm$ 9,58	0,002 ^{1,a}
VKİ, kg/m ²	33,70 $\pm$ 6,70	34,80 $\pm$ 6,99	33,53 $\pm$ 8,64	0,612 ²
DM yaşı, yıl	10,14 $\pm$ 6,21	12,36 $\pm$ 6,04	19,26 $\pm$ 7,90	<0,001 ^{2,a,b,c}
Vitamin D düzeyi, µg/l	20,53 $\pm$ 9,51	16,62 $\pm$ 7,39	14,03 $\pm$ 6,72	<0,001 ^{2,a,b}
Açlık kan glukozu, mg/dl	146,22 $\pm$ 50,02	168,61 $\pm$ 57,70	192,11 $\pm$ 92,95	<0,001 ^{2,a}
HbA1C, %	7,52 $\pm$ 1,58	8,14 $\pm$ 1,80	8,12 $\pm$ 1,96	0,005 ^{2,a}
Kreatinin, mg/dl	0,81 $\pm$ 0,21	0,89 $\pm$ 0,30	1,09 $\pm$ 0,38	<0,001 ^{2,b}
GFR, ml/dk	85,92 $\pm$ 18,69	79,68 $\pm$ 22,23	67,42 $\pm$ 22,67	<0,001 ^{2,b}
Albümin, g/dl	4,56 $\pm$ 0,31	4,44 $\pm$ 0,33	4,36 $\pm$ 0,34	0,006 ²
Albüminüri, mg/g	9,73 $\pm$ 6,39	74,55 $\pm$ 52,24	757,83 $\pm$ 422,67	<0,001 ^{2,a,b}
LDL, mg/dl	118,21 $\pm$ 38,06	123,18 $\pm$ 47,69	128,18 $\pm$ 44,50	0,246 ¹
HDL, mg/dl	49,12 $\pm$ 12,67	46,47 $\pm$ 15,01	46,99 $\pm$ 13,76	0,070 ²
Trigliserid, mg/dl	164,31 $\pm$ 90,54	187,41 $\pm$ 117,09	203,53 $\pm$ 89,00	0,024 ²
TSH, mIU/l	2,08 $\pm$ 1,34	2,05 $\pm$ 1,29	1,85 $\pm$ 1,19	0,771 ²
NLO	2,11 $\pm$ 0,99	2,40 $\pm$ 1,17	2,85 $\pm$ 0,97	<0,001 ^{2,b}
MHO	0,01 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,023 ^{2,a}
MLO	0,27 $\pm$ 0,11	0,31 $\pm$ 0,16	0,32 $\pm$ 0,09	0,005 ^{2,b}
PLO	124,71 $\pm$ 46,19	128,39 $\pm$ 52,26	149,83 $\pm$ 67,10	0,392 ²

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.

^aNormal-orta arasındaki farkı ifade eder, ^bNormal-aşikâr arasındaki farkı ifade eder, ^cOrta-aşikâr arasındaki farkı ifade eder.

¹One way anavo testi, ²Kruskall wallis testi

NLO:Nötrofil-Lenfosit Oranı, MHO:Monosit-HDL Oranı, MLO:Monosit-Lenfosit Oranı, PLO:Platelet-Lenfosit Oranı

Nefropatisi olan hastaların yaş ortalaması $65,02 \pm 9,42$ yıl, nefropatisi olmayan hastaların $61,19 \pm 9,89$ yıldır ve iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu [0,001]. Benzer şekilde DM yaşı nefropatisi olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti [$<0,001$]. Vitamin D düzeyi nefropatisi olmayan hastalarda $20,53 \pm 9,51$ µg/l, nefropatisi olan hastalarda $16,13 \pm 7,31$ µg/l idi ve anlamlı derecede yüksekti [$<0,001$]. Bu iki grup

arasında açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu; p değerleri sırasıyla <0,001 ve 0,001 olarak bulundu. Kreatinin ve GFR düzeyleri arasında da anlamlı farklılık mevcuttu ve p değeri her iki laboratuvar değeri için 0,001 idi. Ortalama kan albümin düzeyi 2 grup için sırasıyla $4,56 \pm 0,31$ g/dl ve $4,42 \pm 0,34$ g/dl ve p değeri 0,003 idi. Albüminüri düzeyleri de sırasıyla $9,73 \pm 6,39$ mg/g ve $204,37 \pm 327,51$ mg/g olarak bulundu ve bu 2 grup albüminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu [$<0,001$]. LDL düzeyleri iki grupta da benzerdi [$p=0,246$]. HDL düzeyi nefropatisi olmayan grupta, nefropatisi olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek ve trigliserid düzeyi ise nefropatisi olan hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti; p değeri sırasıyla 0,023 ve 0,014 olarak hesaplandı. NLO değerleri nefropatisi olmayan hastalarda $2,11 \pm 0,99$ iken, nefropatisi olan hastalarda $2,49 \pm 1,14$ idi ve anlamlı farklılık mevcuttu [$p=0,001$]. MHO ve MLO düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu; p değerleri sırasıyla 0,007 ve 0,004 olarak bulundu. 2 grubun VKİ, TSH ve PLO değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu [p değerleri sırasıyla 0,569; 0,731 ve 0,555] [Tablo 6].

Tablo 6.Nefropati Varlığına Göre Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Nefropati yok [n=389]	Nefropati var [n=100]	p
Yaş, yıl	$61,19 \pm 9,89$	$65,02 \pm 9,42$	0,001¹
VKİ, kg/m ²	$33,70 \pm 6,70$	$34,57 \pm 7,27$	0,569 ²
DM yaşı, yıl	$10,14 \pm 6,21$	$13,67 \pm 6,95$	<0,001²
Vitamin D düzeyi, µg/l	$20,53 \pm 9,51$	$16,13 \pm 7,31$	<0,001²
Açlık kan glukozu, mg/dl	$146,22 \pm 50,02$	$173,07 \pm 65,93$	<0,001²
HbA1C, mmol/mol	$7,52 \pm 1,58$	$8,14 \pm 1,82$	0,001²
Kreatinin, mg/dl	$0,81 \pm 0,21$	$0,93 \pm 0,32$	0,001²
GFR, ml/dk	$85,92 \pm 18,69$	$77,35 \pm 22,72$	0,001²
Albümin, g/dl	$4,56 \pm 0,31$	$4,42 \pm 0,34$	0,003²
Albüminüri, mg/g	$9,73 \pm 6,39$	$204,37 \pm 327,51$	<0,001²
LDL, mg/dl	$118,21 \pm 38,06$	$124,13 \pm 46,93$	0,246 ¹
HDL, mg/dl	$49,12 \pm 12,67$	$46,57 \pm 14,70$	0,023²
Trigliserid, mg/dl	$164,31 \pm 90,54$	$190,47 \pm 112,07$	0,014²
TSH, mIU/l	$2,08 \pm 1,34$	$2,01 \pm 1,27$	0,731 ²
NLO	$2,11 \pm 0,99$	$2,49 \pm 1,14$	0,001²

MHO	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,007²
MLO	0,27 ± 0,11	0,32 ± 0,15	0,004²
PLO	124,71 ± 46,19	132,46 ± 55,65	0,555 ²

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

¹Bağımsız örneklem t testi, ²Mann-Whitney U testi

NLO:Nötrofil-Lenfosit Oranı, MHO:Monosit-HDL Oranı, MLO:Monosit-Lenfosit Oranı, PLO:Platelet-Lenfosit Oranı

Nöropatisi olan hastaların yaş ortalaması 64,37 ± 9,65 yıl, olmayan hastaların 60,42 ± 9,78 yılı ve iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu [$<0,001$]. Benzer şekilde DM yaşı nöropatisi olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti [$<0,001$]. Vitamin D düzeyi nöropatisi olmayan hastalarda 20,36 ± 9,29 µg/l, olan hastalarda 18,50 ± 9,15 µg/l idi ve anlamlı derecede yüksekti [0,032]. Bu iki grup arasında açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu ve p değeri $<0,001$ olarak bulundu. Kreatinin ve GFR düzeyleri arasında da anlamlı farklılık mevcuttu ve p değeri sırasıyla 0,001 ve $<0,001$ idi. HDL düzeyi nöropatisi olmayan hastalarda olanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti [p=0,007]. Albüminüri düzeyleri sırasıyla 31,04 ± 105,29 mg/g ve 78,15 ± 230,05 mg/g olarak bulundu ve nöropatisi olan hastaların albüminüri düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti [$<0,001$]. LDL ve trigliserid düzeyleri iki grupta da benzerdi [sırasıyla p=0,602 ve 0,069]. NLO değerleri nöropatisi olmayan hastalarda 2,07 ± 0,98 iken, nöropatisi olan hastalarda 2,36 ± 1,10 idi ve anlamlı farklılık mevcuttu [p=0,001]. MHO ve MLO düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu ve p değerleri sırasıyla 0,010 ve $<0,001$ olarak bulundu. 2 grubun VKİ, TSH, albümin ve PLO değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu [p değerleri sırasıyla 0,062, 0,749, 0,805 ve 0,270] [Tablo 7].

Tablo 7.Nöropati Varlığına Göre Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Nöropati yok [n=297]	Nöropati var [n=192]	p
Yaş, yıl	60,42 ± 9,78	64,37 ± 9,65	$<0,001^1$
VKİ, kg/m ²	34,35 ± 6,91	33,13 ± 6,60	0,062 ²
DM yaşı, yıl	9,06 ± 5,79	13,66 ± 6,61	$<0,001^2$
Vitamin D düzeyi, µg/l	20,36 ± 9,29	18,50 ± 9,15	0,032²
Açlık kan glukozu, mg/dl	142,65 ± 46,29	165,74 ± 63,17	$<0,001^2$
HbA1C, %	7,42 ± 1,62	8,01 ± 1,64	$<0,001^2$
Kreatinin, mg/dl	0,80 ± 0,22	0,88 ± 0,26	0,001²

GFR, ml/dk	86,93 ± 19,07	79,89 ± 20,34	<0,001
LDL, mg/dl	120,21 ± 37,47	118,21 ± 43,82	0,602 ¹
HDL, mg/dl	49,72 ± 13,04	46,85 ± 13,12	0,007²
Trigliserid, mg/dl	165,04 ± 96,84	176,81 ± 93,98	0,069 ²
TSH, mIU/l	2,07 ± 1,35	2,07 ± 1,29	0,749 ²
Albümin, g/dl	4,53 ± 0,31	4,53 ± 0,33	0,805 ²
Albüminüri, mg/g	31,04 ± 105,29	78,15 ± 230,05	<0,001²
NLO	2,07 ± 0,98	2,36 ± 1,10	0,001²
MHO	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,010²
MLO	0,26 ± 0,11	0,30 ± 0,14	<0,001²
PLO	123,90 ± 46,28	130,01 ± 51,22	0,270 ²

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

¹Bağımsız örneklem t testi, ²Mann-Whitney U testi

NLO:Nötrofil-Lenfosit Oranı, MHO:Monosit-HDL Oranı, MLO:Monosit-Lenfosit Oranı, PLO:Platelet-Lenfosit Oranı

Hastaların vitamin D eksikliğine göre 3'e [eksik, yetersiz, yeterli] ayrıldı. Eksik, yetersiz ve yeterli D vitamin düzeyi olan hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 60,68 ± 10,79 yıl, 61,76 ± 9,93 yıl ve 62,61 ± 9,56 yıl olarak bulundu. Bu 3 grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu [p=0,314]. VKİ ve DM yaşı açısından gruplar arası anlamlı farklılık yoktu [p değerleri sırasıyla 0,315 ve 0,543]. Üç grubun vitamin D düzeyi ortalamaları ise sırasıyla 7,36 ± 1,83 µg/l, 14,94 ± 3,00 µg/l, 27,87 ± 6,36 µg/l idi ve 3 grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu [p=<0,001]. Açlık kan glukozu eksik D vitamini olan hastalarda 170,44 ± 68,56 mg/dl, yetersiz D vitamini olan hastalarda 157,48 ± 58,29 mg/dl iken, yeterli D vitamini olan hastalarda 140,30 ± 42,37 mg/dl idi ve anlamlı farklılık mevcuttu [p=<0,001]. Benzer şekilde HbA1c'leri arasında da anlamlı farklılık mevcuttu ve p değeri <0,001 olarak hesaplandı. Kreatinin ve GFR düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu; p değeri sırasıyla 0,544 ve 0,560 idi. Ortalama kan albümin düzeyi 3 grup için sırasıyla 4,43 ± 0,32 g/dl, 4,51 ± 0,30 g/dl ve 4,58 ± 0,32 g/dl ve p değeri 0,007 idi. Albüminüri düzeyleri de sırasıyla 77,06 ± 206,45 mg/g, 65,53 ± 214,30 mg/g ve 26,42 ± 83,63 mg/g olarak bulundu ve bu 3 grup albüminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu [0,002]. 3 grubun LDL, HDL, trigliserid ve TSH değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu [p değerleri sırasıyla 0,318, 0,153, 0,058 ve 0,182]. İnflamatuar parametreler arasında vitamin D düzeyine göre 3 grup arasında anlamlı farklılık yoktu [p değeri NLO için 0,165, MHO için 0,515, MLO için 0,501 ve PLO için 0,267] [Tablo 8]

Tablo 8. Vitamin D Eksikliğine Göre Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 Eksik [n=78]	Grup 2 Yetersiz [n=188]	Grup 3 Yeterli [n=223]	p
Yaş, yıl	60,68 ± 10,79	61,76 ± 9,93	62,61 ± 9,56	0,314 ¹
VKİ, kg/m ²	35,25 ± 8,03	33,88 ± 5,94	33,37 ± 7,02	0,315 ²
DM yaşı, yıl	11,15 ± 7,51	10,43 ± 6,18	11,13 ± 6,44	0,543 ²
Vitamin D düzeyi, µg/l	7,36 ± 1,83	14,94 ± 3,00	27,87 ± 6,36	<0,001^{2,a,b,c}
Açlık kan glukozu, mg/dl	170,44 ± 68,56	157,48 ± 58,29	140,30 ± 42,37	0,001^{2,b,c}
HbA1c, mmol/mol	8,26 ± 2,16	7,78 ± 1,59	7,32 ± 1,41	<0,001^{2,b,c}
Kreatinin, mg/dl	0,83 ± 0,27	0,83 ± 0,25	0,84 ± 0,23	0,544 ²
GFR, ml/dk	85,09 ± 21,42	84,52 ± 20,50	83,55 ± 18,79	0,560 ²
Albümin, g/dl	4,43 ± 0,32	4,51 ± 0,30	4,58 ± 0,32	0,007^{2,b}
Albüminüri, mg/g	77,06 ± 206,45	65,53 ± 214,30	26,42 ± 83,63	0,002^{2,b,c}
LDL, mg/dl	124,66 ± 43,96	116,62 ± 39,96	119,95 ± 38,65	0,318 ¹
HDL, mg/dl	45,85 ± 11,34	47,97 ± 12,49	50,11 ± 14,08	0,153 ²
Trigliserid, mg/dl	195,59 ± 131,58	169,74 ± 86,16	160,52 ± 87,15	0,058 ²
TSH, mIU/l	2,10 ± 1,17	2,20 ± 1,48	1,94 ± 1,23	0,182 ²
NLO	2,33 ± 1,00	2,13 ± 1,02	2,19 ± 1,06	0,165 ²
MHO	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,515 ²
MLO	0,27 ± 0,13	0,27 ± 0,12	0,28 ± 0,13	0,501 ²
PLO	134,74 ± 56,15	123,71 ± 46,20	125,53 ± 47,01	0,267 ²

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

^aEksik-yetersiz arasındaki farkı ifade eder, ^bEksik-yeterli arasındaki farkı ifade eder, ^cYetersiz-yeterli arasındaki farkı ifade eder.

¹One way anavo testi, ²Kruskall wallis testi

NLO:Nötrofil-Lenfosit Oranı, MHO:Monosit-HDL Oranı, MLO:Monosit-Lenfosit Oranı, PLO:Platelet-Lenfosit Oranı

Vitamin D eksik hastaların %25,6'sında nefropati vardı. Yetersiz hasta grubunda ise bu oran %26,6 idi. Yeterli D vitamini olan hastaların ise %13,5'inde nefropati mevcuttu ve istatistiksel olarak 3 grup arasında anlamlı farklılık vardı [p=0,002]. Normal albüminürik hastaların oranı sırasıyla %74,4, %73,4 ve %86,5 idi. Orta düzeyde albüminürisi olan hastalar ise gruplara göre sırasıyla %16,7, %22,3 ve %11,7 iken, aşikâr albüminürisi olan hastaların oranı sırasıyla %9, %4,3 ve %1,8 idi ve gruplar arası anlamlı farklılık mevcuttu [p=0,002]. Vitamin D eksik hastaların %52,6'sında nöropati vardı. Yetersiz hasta grubunda ise bu oran %36,7 idi. Yeterli D vitamini olan hastaların ise

%36,8’inde nöropati mevcuttu ve istatistiksel olarak 3 grup arasında anlamlı farklılık vardı [p=0,032] [Tablo 9].

Tablo 9.Vitamin D Eksikliğine Göre Katılımcıların Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

	Grup 1 Eksik [n=78]	Grup 2 Yetersiz [n=188]	Grup 3 Yeterli [n=223]	p
Nefropati				0,002^{1,b,c}
Var	20 [%25,6]	50 [%26,6]	30 [%13,5]	
Yok	58 [%74,4]	138 [%73,4]	193 [%86,5]	
Albüminüri, mg/g				0,002^{1,b,c}
Normal [<30]	58 [%74,4]	138 [%73,4]	193 [%86,5]	
Orta [30-300]	13 [%16,7]	42 [%22,3]	26 [%11,7]	
Aşıkâr [≥300]	7 [%9,0]	8 [%4,3]	4 [%1,8]	
Nöropati				0,032^{1,a,b}
Var	41 [%52,6]	69 [%36,7]	82 [%36,8]	
Yok	37 [%47,4]	119 [%63,3]	141 [%63,2]	

Veriler frekans [%] olarak ifade edilmiştir.

^aEksik-yetersiz arasındaki farkı ifade eder, ^bEksik-yeterli arasındaki farkı ifade eder, ^cYetersiz-yeterli arasındaki farkı ifade eder.

¹Ki-kare testi

Tablo 10.Vitamin D Düzeyi, Albüminüri Ve İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi

	Albüminüri	NLO	MHO	MLO	PLO
Vitamin D	-0,163	-0,32	-0,062	0,027	-0,15
	<0,001	0,483	0,174	0,551	0,736
Albüminüri		0,178	0,105	0,179	0,032
		<0,001	0,022	<0,001	0,478
NLO			0,152	0,627	0,592
			0,001	<0,001	<0,001
MHO				0,447	-0,085
				<0,001	0,063
MLO					0,455
					<0,001

Spearman Korelasyon testi ile analiz edilmiştir. $0 < r \leq 0,19$ çok düşük düzeyde korelasyon, $0,2 \leq r \leq 0,39$ düşük düzeyde korelasyon, $0,4 \leq r \leq 0,59$ orta düzeyde korelasyon, $0,6 \leq r \leq 0,79$ yüksek düzeyde korelasyon, $0,8 \leq r \leq 1,0$ çok yüksek düzeyde korelasyonu ifade eder.

NLO:Nötrofil-Lenfosit Oranı, MHO:Monosit-HDL Oranı, MLO:Monosit-Lenfosit Oranı, PLO:Platelet-Lenfosit Oranı

Hastaların vitamin D düzeyi, albüminüri ve inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyonu tablo 7’de verilmiştir. Vitamin D ve albüminüri düzeyi arasında çok düşük düzeyde negatif yönlü korelasyon mevcuttu. NLO, MHO ve MLO ile albüminüri arasında çok düşük düzeyde pozitif yönlü korelasyon mevcuttu. Ayrıca bazı inflamatuvar parametreler arasında da çeşitli düzeylerde korelasyon mevcuttu.



5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus erişkin popülasyonda sık görülen ve çeşitli komplikasyonlar ile seyreden kronik bir hastalıktır. Küresel bir sağlık problemi olan DM'nin erişkin yaş grubunda [20-79 yaş arası] mevcut prevalansının 537 milyon olduğu tahmin edilmektedir. DM pandemisini 2030 yılında 643 milyon bireyi, 2045'te ise 783 milyon bireyi etkileyeceği tahmin edilmektedir [93].

Geleneksel olarak orta ve ileri yaş hastalığı olarak kabul edilen Tip 2 diyabet, giderek daha genç yaşlarda teşhis edilmektedir [94]. DM, hastalığın ilerleyen dönemlerinde kanda kontrolsüz kan glukozu düzeyinin neden olduğu bir takım patofizyolojik mekanizmalar sonrası çeşitli komplikasyonlar ile kendisini göstermektedir [2]. D vitamininin vücutta çeşitli dokulardaki fizyolojik etkilerinin, D vitamini eksikliği sonrası bozulması sonucu DM oluşumunda etkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur [5]. Yapılan çalışmalarda DM hastalarında D vitamini eksikliği tespit edilmiştir [95]. Ayrıca literatürde D vitamin eksikliğinin hastalığın komplikasyon riskinde artışa neden olabileceğine dair veriler mevcuttur [95, 96]. Biz de çalışmamızda D vitamini düzeylerine göre DM hastalarında mikrovasküler [nefropati ve nöropati] komplikasyonları ve bazı inflamatuvar parametrelerin durumunu araştırmayı amaçladık. Çalışmamız ile D vitamin eksikliği olan hastaların daha yüksek oranda nefropati ve nöropati varlığı ile daha yüksek miktarda albüminürisi olduğunu bulduk. Ayrıca vitamin D düzeyi ile de NLO, MHO, MLO ve PLO düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Retrospektif ve kesitsel olarak yapılan bu çalışmada vitamin D eksikliğinin ne kadar süredir var olduğu konusunda kesin veriler yoktu. D vitamin mevsimsel değişiklik gösterebildiği için bu etki konusunda kesin veriler mevcut değildi. Çalışmamızın bazı güçlü yönleri mevcuttu. Geniş bir popülasyonda çalıştık ve DM hastalarında vitamin D eksikliğinin anlamlı olabileceğine dair literatüre katkıda bulunduk.

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II [TURDEP-II] verilerine göre Türkiye'de kadınlarda diyabetin erkeklere göre daha sık olduğu görülmüştür [97]. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda kadın

hastaların sayısı daha fazla olup; kadın hastaların sayısı 335 [%68,5]; erkek hastaların sayısı 154 [%31,5] idi. Hastaların yaşları 35 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 61,97[± 9,90] yıl idi.

Diyabetin kronik hiperglisemisi, başta gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlarda uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve yetmezlikle ilişkilidir. Diyabetik nefropati [DN], diabetes mellitusun [DM] önemli ve yaşamı tehdit eden mikrovasküler bir komplikasyonudur [32]. UKPDS çalışmasından elde edilen verilere göre, diyabetik nefropatinin stereotipik öyküsü, glomerüler hasarın ilk belirtisi olan idrar albümin atılımında artış [mikroalbuminüri] ile başlar, yılda %2,8 oranında makroproteinemiye ve ardından yıllık %2,3 oranında böbrek yetmezliğine ilerler [31]. Çalışmamızda hastalar albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde 389 hastada [%79,6]'unda normal ila hafif artmış, 81 [%16,6]'inde orta derecede artmış [mikroalbuminüri], 19 [%3,9]'unda ise ciddi derecede artmış [makroalbuminüri] albüminüri görüldü. Pijls ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada normoalbuminürik hasta oranı %71, mikroalbuminürik hasta oranını %25, makroalbuminürik hasta oranını ise %4 olarak buldu [98]. Çalışmamızdaki hastaların albüminüri dağılımı literatür ile benzerdi. Ancak gelişmiş toplumlar, farkındalığın artması ve yeni gelişen medikal tedaviler ile diyabetik nefropati ve albüminüri miktarı kontrol altına alınabilir [99] ve bu oranlar değişim gösterebilir.

Diyabetik nefropati artmış albüminüri düzeyi ve bozulmuş böbrek fonksiyon testleri ile seyreder [100]. Bizim çalışmamızda serum kreatinin düzeyi normoalbuminürik grupta ortalama 0,81 mg/dl, mikroalbuminürik grupta 0,89 mg/dl, makroalbuminürik grupta ise 1,09 mg/dl olarak saptanmış olup normoalbuminürik ve makroalbuminürik gruplar arasında anlamlı şekilde artış görülmüştür. Yine serum kreatinine benzer şekilde eGFR düzeylerinde benzer farklılık normo ve makroalbuminürik gruplar arasında mevcuttu. Nitsch ve arkadaşları [101] yaptığı meta-analizde ve DN patogenezine [102] de uyumlu şekilde, çalışmamızla uyumlu olarak makroalbuminürik hastaların kreatin değerleri yüksek, eGFR değerleri ise düşük olarak bulundu.

Hiperglisemi ve dislipidemi DN'nin gelişimi ve ilerlemesi için ana risk faktörlerindendir [103]. Çalışmamızda trigliserid düzeylerinde normoalbuminürik grupta ortalama 164,31 mg/dl, mikroalbuminürik grupta 187,41 mg/dl ve makroalbuminürik

grupta 203,53 mg/dl olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Benzer şekilde açlık kan glukoz düzeyi normoalbuminürik grupta ortalama 146,22 mg/dl, mikroalbuminürik grupta 168,61 mg/dl, makroalbuminürik grupta 192,11 mg/dl olarak saptanmış olup; normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Açlık kan glukozuna benzer şekilde HbA1c düzeyleri arasından anlamlı fark mevcuttu ve HbA1c düzeyleri normoalbuminürik grupta ortalama % 7,52, mikroalbuminürik grupta % 8,14 ve makroalbuminürik grupta % 8,12 olarak saptandı. Chowdhury ve arkadaşları yayınladıkları çalışmasında albuminüri ile HbA1c düzeyleri arasında çalışmamıza benzer şekilde korelasyon buldu [104]. Zungas ve arkadaşlarının ADVANCE adlı çalışmasında, 11.140 Tip2 DM'li hastada; HbA1c'deki her %1'lik artışın, mikrovasküler komplikasyonlarda %40'lık bir risk artışı ile ilişkili olduğu bulundu [105] Benzer şekilde Ducworth ve arkadaşlarının 1791 hasta ile İngiltere'de yaptığı çalışmada glisemik kontrol ile albuminüri progresyonu ilişkili bulundu [106].

Diyabetik nefropati gelişimi için ileri hasta yaşı ve uzun diyabet süresi risk faktörüdür [103]. Çalışmamızda hasta yaşı normoalbuminürik grupta ortalama 61,19 yıl, mikroalbuminürik grupta 64,89 yıl ve makroalbuminürik grupta 65,58 yıl olarak saptanmış olup, normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grup arasında anlamlı şekilde fark olduğu görülmüştür. DM yaşında da her 3 grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ve makroalbuminürik grupta ortalama DM yaşı yüksekti.

Çalışmamızda hasta yaşı, DM yaşı, açlık kan glukozu, HbA1c düzeyi, serum kreatin düzeyi ve serum trigliserid düzeylerindeki yükseklik artmış albuminüri düzeyi ile uyumluydu. Çalışmamız literatür ile uyumlu veriler ortaya koymuştur.

Diyabetik nefropatinin patogenezinde immün ve inflamatuvar yanıtların önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [107] ancak geleneksel olarak DN, inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte, son kanıtlar böbrek inflamasyonunun DN'nin gelişimini ve ilerlemesini başlatmada çok önemli olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalar interleukin [IL] 1, IL-6 ve IL-18'in DN gelişimindeki rolünü desteklemektedir [108, 109]. DN'nin patogenezinde ayrıca lökosit, monosit ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler de suçlanmıştır [110]. Ayrıca Navarro yapmış olduğu çalışmasında artmış TNF- α düzeyinin nefropati gelişimiyle arttığını ve idrar albumin atılımıyla bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir [111]. DN'nin inflamasyonla

ilişkili nedeniyle çalışmamızda bazı inflamatuvar parametreleri inceledik. Azab ve arkadaşları 2007-2009 yılları arasında yaptığı gözlemsel bir çalışmaya 338 diyabet hastası dahil etti ve NLO'nun diyabetik hastalarda böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini öngörebileceğine dair verilere ulaştı [112]. Huang ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetli 253 hasta ve kontrol grubu olarak 210 sağlıklı kişiden oluşturulmuş çalışmasında diyabetli hastaların NLO değerleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Artan NLO, DN ile önemli ölçüde ilişkili ve yüksek NLO değerleri, erken evre DN'nin güvenilir bir öngörü belirtici olabileceği sonucuna ulaşılmış [113]. Kahraman ve arkadaşları 2014 yılında DM'li hastalarda yaptığı çalışmada ise albüminüri düzeylerine göre gruplar arasında NLO açısından anlamlı farklılık tespit etti [114]. Jaaban ve arkadaşları toplam 158 Tip 2 DM hastasını idrar albümin-kreatinin oranına göre üç gruba ayırdı ve NLO değerleri arasında anlamlı farklılık tespit etti [115]. Çalışmamızda albüminüri düzeylerine göre hastaları sınıflandırdığımızda; NLO düzeyi normoalbüminürik grupta ortalama 2,11, mikroalbuminürik grupta 2,40, makroalbuminürik grupta 2,85 olarak saptanmış olup; normoalbüminürik ve makroalbuminürik gruplar arasında anlamlı şekilde artış olduğu görüldü. Ayrıca çalışmamızda albüminüri ile NLO arasında korelasyon mevcuttu.

Karataş ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmaya 18 yaş üstü toplam 290 kişi dahil edildi; 220 DM hastası ve 70 sağlıklı birey. Hastaların 72'si normoalbüminürik diyabet hastası, 71'i mikroalbuminürik diyabet hastası ve 77'si makroalbuminürik diyabet hastasıydı. Tüm hasta grupları yaş açısından benzerdi. Makroalbuminürik hastalarda ortalama 60 ± 10 yıl olarak bulundu. Normoalbüminürik diyabet hastaları ile sağlıklı kontroller arasında monosit ile yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı [MHO] arasında anlamlı fark bulunmadı. DN'li hastalarda ise MHO hem normoalbüminürik diyabetik hastalara göre hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. İdrar albümin/kreatinin oranı ile MHO arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı [116]. Kanbay ve arkadaşları, MHO'deki artışın, kronik böbrek hastalığında azalmış glomerüler filtrasyon hızıyla ilişkili olduğunu gösterdi [117]. Çalışmamızda ise mikroalbuminürik hastaların normoalbüminürik hastalara göre MHO değerleri anlamlı yüksekti ancak bu anlamlı farklılık makroalbuminüri ile diğer diğer gruplar arasında mevcut değildi. Ayrıca çalışmamızda albüminüri düzeyi ile MHO arasında çok düşük düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. Çalışmamızda makroalbuminüri grubunda

anlamli farklılık olmamasının nedeni iki çalışmaya dahil edilen hasta sayıları ve hastaların yaşları arasındaki farklılık olabilir.

Çalışmamızda MLO düzeyi normoalbuminürik grupta ortalama 0,27, mikroalbuminürik grupta 0,31, makroalbuminürik grupta 0,32 olarak hesaplandı. Normoalbuminürik ve makroalbuminürik gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Ayrıca albuminüri ile MLO arasında çok düşük düzeyde anlamlı korelasyon bulundu. Kocak ve arkadaşlarının 212 Tip 2 DM'li hastanın MLO oranlarını albuminüri durumun göre karşılaştırdı. Hastalar mikroalbuminürik ve normoalbuminürik olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup arasında MLO değerlerinde anlamlı farklılık mevcuttu ve mikroalbuminürik grupta MLO yüksekti. Bu çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde MLO ve albuminüri arasında anlamlı korelasyon bulundu [118].

PLO düzeyi normoalbuminürik grupta ortalama 124,71, mikroalbuminürik grupta 128,39, makroalbuminürik grupta 149,83 olarak saptanmış olup gruplara göre artış olmakla birlikte anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada PLO değerleri normoalbuminürik grupta ortalama 98,35, mikroalbuminürik grupta 115,45, makroalbuminürik grupta 143,6 olarak saptandı ve 3 grup arasında anlamlı fark bulundu [115]. Duan ve arkadaşlarının çalışması, PLO'nin diyabetik böbrek hastalığı [DKD] hastalarında proteinüri ve prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir [119]. Çalışmamızda ise albuminüri miktarı yüksek olan grupta PLO daha yüksekti ancak fark bulunamamasının nedeni grup hasta sayıları arasındaki dağılım kaynaklı olabilir. Çalışmamızda makroalbuminürik grupta görece az hasta mevcuttu.

Bu bilgiler ışığında çalışmamız literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde albuminüri seviyelerine göre karşılaştırıldığında albuminüri düzeyi arttıkça NLO, MHO ve MLO oranında anlamlı artış olduğu görüldü. PLO oranında gruplar arasında artış görülmekle birlikte anlamlılık saptanmamıştır.

D vitamini eksikliği dünya çapında giderek artan bir tıbbi sorundur [120]. Şu anda, D vitamini eksikliğini tanımlama veya 25[OH]D₂ ve 25[OH]D₃'ün toplamı olan toplam serum 25-hidroksivitamin D'nin [25[OH]D] optimal konsantrasyonu konusunda bir fikir birliği yoktur. Çoğu araştırmacı ve mevcut kılavuzlar [örneğin Endokrin Derneği klinik uygulama kılavuzu] genel popülasyonda D vitamini eksikliğini 20 ng/mL'den [50

nmol/L] daha düşük bir 25[OH]D3 seviyesi olarak kabul etmektedir [121]. D vitamini eksikliği osteomalazi, osteoporoz, düşme ve kırıklar gibi birçok duruma katkıda bulunur [122, 123] Buna ek olarak, epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliğini kanser [124], multipl skleroz [125], Tip 1 DM [126], Tip 2 DM [127] ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kas-iskelet sistemi dışı hastalıkların riskinde artış ile ilişkilendirmiştir [128]. Pankreas β hücrelerinde 1,25[OH]2D reseptörlerinin ve 1- α hidroksilaz ekspresyonunun olması, Tip 2 DM patogeneğinde D vitamininin rolü olma olasılığını destekleyebilir [129]. Hayvanlarda pankreatik insülin salgılanmasının D vitamini eksikliği ile inhibe edildiği [130] ve ayrıca insanlarda D vitamini eksikliğinin glukoz intoleransı ve Tip 2 DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [131].

Çalışmamızda hastaları vitamin D düzeylerine göre grup 1: D vitamini <10ng/mL eksiklik, grup 2: 10 ng/mL $\leq$ D vitamini <20 ng/mL yetersizlik ve grup 3: D vitamini $\geq$ 20 ng/mL yeterlilik olarak sınıflandırdık. Açlık kan glukozu grup 1’de ortalama 170,44 mg/dl grup 2’de ortalama 157,48 mg/dl, grup 3’te ise ortalama 140,30 mg/dl olarak saptanmış olup vitamin D eksikliği olan grupta anlamlı şekilde açlık kan glukozu düzeyi yüksek bulunmuştur. Benzer durum HbA1c için de geçerlidir. HbA1c grup 1’de ortalama 8,26 %, grup 2 ‘de ortalama 7,78%, grup 3’te ortalama 7,32 % olarak saptanmış olup vitamin D eksikliği olan grupta anlamlı şekilde HbA1c düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu durum yukarıda bahsedilen mevcut patofizyolojik mekanizmalar ile açıklanabilir. Ayrıca D vitamin eksikliği ve Tip 2 DM arasındaki ilişki bir takım gözlemsel çalışmalar ile de ortaya konmuştur [132, 133]. Yapılan çalışmaların bir kısmında bizim çalışmamızla uyumlu olarak 25[OH]D düzeyinin HbA1C ve açlık kan glukozu ile ters ilişkisi olduğu gösterilmiş. Glisemik kontrol ile 25[OH]D’nin ilişkili olduğu hipotezi ortaya çıkmıştır. Stieben ve arkadaşları 208 Tip 2 DM’li hastanın D vitamini düzeyinin kan glukoz düzeyi ve HbA1c ile negatif korele olduğunu buldular [134]. Jehle ve arkadaşları İsviçre’de bir üniversite bakım merkezinde prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir pilot çalışma gerçekleştirdi. Tip 2 DM hastalarında yüksek doz parantral D vitamini uygulanmasının HbA1c ve insülin direnci üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladı. 6 ay sonra yapılan ilk takipte D vitamini takviyesi yapılan grupta HbA1c seviyelerindeki değişimde gruplar arası anlamlı bir fark saptandı. Ayrıca hastaların HOMA-IR indekisinde D vitamini replasmanı ile anlamlı azalma sağlandı [135]. Yapılan başka bir meta-analizde vitamin D takviyesi ile glisemik kontrolün daha iyi olduğu gösterilmişken [136], bir diğer

meta-analizde ise vitamin D takviyesinin glisemik kontrolde etkisi bulunmadı [137]. Literatür vitamin D eksikliği ile bozulmuş glisemik kontrolü işaret etmektedir ve bu veriler çalışmamızın bulguları ile uyumludur.

Hong ve arkadaşları Ocak 2011 ile Ağustos 2016 arasında 1392 Tip 2 DM hastasını takip etti ve D vitamini ile Tip 2 DM'nin metabolik parametreleri ve komplikasyonları arasındaki ilişki değerlendirildi. D vitamin düzeyi ile HDL arasında pozitif, HbA1c ve trigliserid düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu buldular [138]. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ile HDL düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yokken HbA1c ve trigliserid düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.

Vitamin D ve vitamin D reseptör [VDR] aktivasyonunun antiinflamatuvar, immünolojik ve nefroprotektif etkisi vardır [139, 140]. Vitamin D'nin, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin negatif düzenleyicisi olarak işlev gördüğü gösterilmiştir [141]. VDR aktivatörünün nefroprotektif etkisinin altında yatan önemli bir mekanizma, podosit hasarına karşı koruma ve podosit apoptozunun inhibisyonudur [142]. Chokhandre ve arkadaşları DN'de D vitamini ve analoglarını inceledikleri çalışmada, azalmış D vitaminin albüminüri prevalansı ile ilişkili olduğunu ayrıca DN ile D vitamini eksikliği arasında bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya koydu [143]. Başka bir çalışma ise D vitaminin podosit hasarına ve DN gelişimine neden olan FGF-23'ün seviyesini azaltabildiği bildirilmiştir [144]. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği D vitamin eksikliğine neden olmaktadır [145]. Tüm bu veriler D vitamini eksikliğinin DN'ye yol açabileceğine ve oluşan DN'nin de D vitamini eksikliğini derinleştirebileceğine işaret etmektedir. Literatürü incelediğimizde vitamin D düzeyi arttıkça nefropati görülme sıklığının azaldığına dair kanıtlar mevcuttur [146-148]. Yan Peng ve arkadaşları, 2012 – 2014 yılları arasında 448 Tip 2 diyabetli bir Çin örneğinde 25[OH]D ile diyabetik nefropati [DN] arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş. DN, rastgele bir spot idrar örneğinde idrar albümin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g olması olarak tanımlanmış. DN'li diyabetli hastalarda serum 25[OH]D düzeylerinin, DN olmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu bulunmuş. 25[OH]D düzeyleri, albümin/kreatinin oranıyla negatif korelasyon göstermiştir [146]. Ying Shao ve arkadaşları DN'nin farklı aşamalarındaki T2DM hastalarında [n = 502], normoalbüminürik hastalara kıyasla mikroalbüminürik ve

makroalbuminürik hastalarda 25[OH]D3 serum konsantrasyonlarının anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir [148].

Çalışmamızda hastaları vitamin D düzeylerine sınıflandırdığımızda albuminüri düzeyleri grup 1’de ortalama 77,06 mg/gr, grup 2’de ortalama 65,53 mg/gr, grup 3’te ortalama 26,42 mg/gr olarak saptanmış olup albuminüri miktarı vitamin D düzeyi yeterli olan hastalarda anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Bu veriler mevcut literatür ile uyumludur.

D vitamininin bağışıklık yanıt düzenlenmesindeki rolünün farkına varılması, aktive edilmiş CD4+ ve CD8+ T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler [DC'ler] gibi antijen sunan hücreler [APC'ler] dahil olmak üzere neredeyse tüm bağışıklık hücrelerinde VDR'lerin keşfedilmesiyle başlamıştır [149, 150]. Bağışıklık hücrelerinde VDR ifadesi immün sinyallerle kontrol edilir. Naif T hücreleri çok düşük VDR seviyeleri bulunurken, bu reseptör T hücresi aktivasyonu ile artış gösterir [149, 151]. Makrofajlar, B-lenfositler ve T-lenfositleri de dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin 1 alfa hidroksilaz [CYP27B1] enzimini içerdiği, DC'lerin ise 25 hidroksilaz [CYP2R1] enzimini içerdiği bulunmuştur [152-156]. Bağışıklık sistemindeki yerel D vitamini metabolizması teorisi, tüm bu hücre tiplerinin 25[OH]D3'ü biyoaktif 1,25[OH]2D3'e dönüştürebildiğinin gösterilmesiyle daha da desteklenmektedir, 1 alfa hidroksilaz aktivitesine sahip olmaları sadece aktif D vitamini metabolitine değil, aynı zamanda öncüllerine de yanıt vermelerini sağlamaktadır [152-154, 157]. Bağışıklık hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz [CYP27B1]'in düzenlenmesi, böbrekteki benzerinden farklıdır çünkü ekspresyonu bağışıklık sinyalleri tarafından kontrol edilir. Örneğin, monositler/makrofaj tarafından 1 alfa hidroksilaz ekspresyonu, IFN-gama, mycobacterium tuberculosis'in lipoproteini gibi TLR2/1 kompleksini tetikleyen ligandlar ve viral enfeksiyonlar tarafından güçlü bir şekilde uyarılır [156-159]. Renal 1 alfa hidroksilazın [CYP27B1]'in aksine, makrofajlarda ve DC'lerde bu enzimin ekspresyonu 1,25[OH]2D3 tarafından baskılanmaz [152, 156]. Makrofajlar gibi hücrelerin 1,25[OH]2D3 salgılayabilmesi gerçeği, 1,25[OH]2D3'ün fizyolojik seviyeleri aşan konsantrasyonlarda belirli hedef alanlarda [örneğin iltihaplanma bölgeleri] lokal olarak ulaşılabilceğini düşündürmektedir. 1,25[OH]2D3'ün, hedef organlarda lokal olarak yüksek seviyelere ulaşmak için kalsiyum ve kemik üzerinde daha az etkiye sahip olan yan

zincir modifikasyonları veya CD halkası modifikasyonlarını içeren örneğin psöriazis hastalığında kullanılan kalsipotriol gibi yapısal analoglar sentezlenmiştir [160-162].

Wang ve arkadaşları Tip 2 diyabet hastalarından, prediyabetli kişilerden ve diyabeti olmayan kontrol hastalarından [n = 9.746] oluşan çalışmada, Tip 2 diyabette sistemik inflamasyona katkısını değerlendirmek için D vitamininin çeşitli immün belirteçler üzerindeki etkilerini inceledi. Hastalar D vitamini düzeyine göre düşük D vitamini [$<20,0$ ng/mL], orta düzeyde D vitamini [$20 - 30$ ng/mL], yüksek D vitamini [>30 ng/mL] olarak 3 gruba ayrıldı. Diyabetli ve prediyabetli hastalarda NLO, D vitamini düzeyine göre anlamlı farklılık gösterdi [163]. Altaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya, spesifik olmayan kas veya eklem ağrısı şikayetiyle başvuran 25[OH]D₃ eksikliği olan 112 hasta ve 25[OH]D₃ eksikliği olmayan 85 hasta dahil edildi. 25[OH]D₃ eksikliği <20 ng/mL olarak tanımlandı. 25[OH]D₃ eksikliği ile NLO, PLO ve MPV gibi inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı [164]. Çalışmamızda vitamin D düzeyi ile de NLO, MHO, MLO ve PLO düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmadık. 25[OH]D seviyeleri ile inflamatuvar parametreler arasında ilişki bulmamış olmamız vitamin D eşik değerlerinin düşük kalmış olması olabilir.

Diyabet hastalığının süresi ve HbA_{1c} düzeyi diyabetik nöropati gerçekleşme olasılığının başlıca belirleyicilerindendir [165]. Yapılan bir çalışmada, Tip 2 DM'li hastaların 10 yıllık takibinde diyabetik nöropati prevalansı %8'den %42'ye çıkmıştır [166]. Çalışmamızda diyabetik nöropatisi olan 192[%39,3] hasta, diyabetik nöropatisi olmayan 297[%60,7] hasta vardı ve DM yaşı, açlık kan şekeri ve HbA_{1c} nöropatisi olan grupta, nöropatisi olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın verileri literatür ile uyumluydu.

Zhou ve arkadaşları vitamin D'nin hayvan hücrelerinde sinir büyüme faktörünün [NGF] salgılanmasını uyardığını buldu [167]. NGF, nöronlar üzerinde anti-apoptotik, sinir büyümesini uyarıcı ve pro-diferansiyatif aktiviteler gösterdiği saptanmıştır [168]. Sinaptik fonksiyonu kontrol ederek ve nöronal hücre morfolojisini ve farklılaşmasını sürdürerek hem sinir sisteminin embriyonik gelişiminde hem de yaşam boyunca nöroseptörlerin işlevinde önemli bir rol oynar [169, 170]. D vitamini bu bilgiler ışığında nöroprotektif olabilir. Zhao ve arkadaşları yaptığı çalışmada Tip 2 diyabetli 815 hastada

D vitamininin diyabetik nöropati ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu gösterdi [171]. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda nöropatisi olan grupta vitamin D düzeyi ortalaması 18,50 µg/l, nöropatisi olmayan grupta ortalama 20,36 µg/l olarak saptanmış olup nöropatisi olan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Nöropatisi olan Tip 2 DM hastalarının serum kreatin, albuminüri düzeyleri daha yüksek, eGFR düzeyleri ise nöropatisi olmayan hastalara göre daha düşüktü. Nöropati ve nefropati mikrovasküler komplikasyonları birlikteliği literatürle benzer şekilde çalışmamızda da vardı [172].

Tip 2 diyabet, kronik düşük dereceli inflamasyonla sonuçlanan hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Bu kronik inflamasyon çeşitli komplikasyonlara ve çoğunlukla diyabetik nöropatiye yol açmaktadır [173, 174]. WBC sayısı ve bileşenleri, ölçülmesi kolay, iyi bilinen enflamatuar göstergelerdir [175]. Bununla birlikte, tanı koymak için WBC, nötrofil veya lenfosit sayımları kullanılsa da dikkate alınması gereken bir takım önyargılar vardır. NLO dinamik bir parametre olduğundan daha iyi prediktif değere sahiptir ve diğer lökosit göstergeleri [nötrofil, lenfosit ve total lökosit sayısı gibi] ile karşılaştırıldığında NLO fizyolojik, patolojik ve fiziksel değişkenlerden daha az etkilenir [176-178]. Yüksek NLO, kronik enflamatuar bir hastalığın iki temel bileşeninden oluşur [yüksek nötrofil ve düşük lenfosit]. Yüksek nötrofil sayısı, zarar verici nonspesifik bir enflamatuar sürecin gelişmekte olduğunu gösterir. Düşük lenfosit sayısı ise immünolojik süreçlerin yetersiz regülasyonuna işaret eder. Sonuç olarak, artmış NLO kronik inflamasyon sırasında bağışıklık sisteminin işleyiş durumunu gösterebilir [177]. Literatürdeki çalışmalar, artmış NLO düzeylerinin nöropati ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir [179]. Liu ve arkadaşları NLO düzeyi yüksek olan Tip 2 DM hastalarında periferik nöropati gelişme olasılığının daha yüksek olabileceği gösterdi [180]. Terzi ve arkadaşları Douleur Nöropatik 4 ile Tip 2 DM hastalarını nöropatik ağrı varlığına göre iki gruba ayırdı. Nöropatik ağrısı olan grupta NLO değerleri anlamlı derece yüksek olarak bulundu [181]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak nöropatisi olan hastalarda NLO değerinde nöropatisi olmayan gruba göre anlamlı yükseklik mevcuttu.

Monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı [MHO], monositlerin proinflammatuar etkisinin yanı sıra yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün [HDL-C] anti-inflamatuar ve antioksidan etkisine bağlı olarak inflamasyon ve oksidatif stresi

gösterir. Çeşitli çalışmalar, inflamasyon ve aterosklerozun kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların etiopatogenezine katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için bu ölçümleri kullanmıştır [182-185]. Vural ve arkadaşları diyabetik polinöropati [DPN]'li 90 hastayı, diyabet dışı nöropati etyolojisi olan 75 hastayı, polinöropatisi olmayan 92 diyabetik hastayı ve 67 sağlıklı bireyi kaydetti. MHO ile posterior tibial sinir bileşik kas aksiyon potansiyeli [CMAP] amplitüdleri arasındaki ilişki incelendi. DPN'li hastaların MHO değerleri, diğer gruplarından anlamlı derecede yüksekti. Sonuç olarak daha yüksek MHO düzeylerine sahip diyabetik hastaların daha düşük CMAP amplitüdlere sahip olma eğiliminde oldukları ve polinöropati geliştirme olasılıklarının daha yüksek olduğunu gösterildi [186]. Bizim çalışmamızda benzer şekilde nöropatisi olan grupta MHO değeri anlamlı yüksek bulundu.

Sistemik inflamatuvar süreç nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit düzeylerinde değişikliklere yol açar[187]. Yapılan bazı çalışmalar NLO ve PLO'nin kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve maligniteler gibi bazı inflamatuvar durumlarda sistemik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir [188, 189]. Ji ve ark. MLO veya lenfosit/monosit oranının, konağın dolaşımdaki immün durumunu yansıtabileceğini bildirmiştir[190]. PLO'nin, periferik arter hastalığı [PAH] ve hipertansiyon dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalık türü için inflamasyonun prognostik bir belirteci olduğu rapor edilmiştir [191, 192]. Japonya'da yapılan kesitsel bir çalışma, PLO'nin tip 2 diyabetli hastalarda yüksek riskli diyabetik ayak ve diyabetik ayak ülseri için bir belirteç olabileceğini gösterdi [193]. Chen ve arkadaşları 2018-2019 yılları arasında Tip1 ve Tip2 DM tanılı 225 hastada yaptıkları çalışmada, hastaları DPN olup olmamalarına göre gruplandırdı. Tip 1 diyabet için NLO ve PLO seviyeleri iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak farklı bulundu. Tip 2 diyabet için NLO seviyeleri iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak farklı bulundu [194]. Çalışmamızda nöropatisi olan hastalarda MLO anlamlı olarak yüksekti. PLO nöropatisi olan grupta yüksek bulunmasına rağmen anlamlılık saptanmadı.

Bu bilgiler ışığında D vitamini eksikliği Tip 2 DM'li hastalarda nefropati ve nöropati ile ilişkili bir parametre olarak değerlendirilebilir. DM'nin komplikasyon yönetiminde D vitamini düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmeli ve gerekli replasmanın yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, Tip 2 DM hastalarında %54,4'ünde vitamin D'nin eksik ve yetersiz olduğunu gösterdi. Azalmış D vitamini düzeyi bozulmuş glisemik kontrol ile ilişkiliydi. Ayrıca vitamin D eksikliği olan grupta albüminüri miktarında artma ile diyabetik nefropati sıklığında artma ve diyabetik nöropatide anlamlı artış gözlemlendi. Buna karşın lipid profili ile NLO, MHO, MLO ve PLO parametreleri, vitamin D eksikliğine göre 3 gruba ayrılan hastalar arasında birbirine benzerdi.

Diyabetik nöropatisi olan hastaların yaşı ve DM yaşı diyabetik nöropatisi olmayan hastalara göre daha yüksekti. Diyabetik nöropatisi olan hastaların açlık kan şekeri, HbA1c düzeyi ve böbrek fonksiyon testleri anlamlı düzeyde daha kötüydü. Nöropatisi olan hastaların albüminüri düzeyi belirgin yüksekken, bu hastaların vitamin D düzeyi ise anlamlı derece düşük tespit edildi. NLO, MHO ve MLO parametreleri nöropatisi olan hastalarda anlamlı derece yüksekti.

Albüminüri düzeyi yüksek olan hastaların yaşı ve DM yaşı normoalbuminürik hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca bu hastaların artmış açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyi artmış kreatinin düzeyi mevcuttu. Albüminürisi olan hastaların lipid profili daha kötüydü. HDL düzeyi anlamlı şekilde daha düşük, trigliserit düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. NLO, MHO ve MLO parametreleri de normoalbuminürik hastalarda daha düşüktü.

NLO, MHO, MLO ve PLO vitamin D düzeylerine göre benzer bulundu fakat NLO, MHO, MLO Tip 2 DM'de nefropati ve nöropati ile ilişkiliydi. Tip 2 DM'li hastaların kontrollerinde komplikasyon taramasına yardımcı belirteçler olarak kullanılabilir ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu alışma, vitamin D eksikliğinin Tip 2 DM’de nefropati ve nöropati ile ilişkili bir parametre olarak değerlendirilebileceğini ortaya koydu. DM’li hastaların takibinde ve komplikasyon yönetiminde D vitamini düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmeli ve gerekli replasmanın yapılması gerekmektedir.



7.KAYNAKLAR

1. Skyler, J.S., et al., Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 2017. 66 [2]: p. 241-255.
2. Pitsavos, C., et al., Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud*, 2007. 4 [2]: p. 98-104.
3. Charoenngam, N., A. Shirvani, and M.F. Holick, Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*, 2019. 10[6]: p. 1082-1093.
4. Rosen, C.J., et al., The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2012. 33 [3]: p. 456-92.
5. Scragg, R., M. Sowers, and C. Bell, Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 2004. 27 [12]: p. 2813-8.
6. Sentinelli, F., et al., The vitamin D receptor [VDR] gene rs11568820 variant is associated with type 2 diabetes and impaired insulin secretion in Italian adult subjects, and associates with increased cardio-metabolic risk in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016. 26 [5]: p. 407-13.
7. Cândido, F.G. and J. Bressan, Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci*, 2014. 15 [4]: p. 6569-91.
8. Guariguata, L., et al., The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. 94 [3]: p. 322-32.
9. Lontchi-Yimagou, E., et al., Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*, 2013. 13 [3]: p. 435-44.
10. Tecilazich, F., A.M. Formenti, and A. Giustina, Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021. 22 [4]: p. 715-727.
11. Zhang, Z., et al., Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2008. 73 [2]: p. 163-71.

12. Jaaban, M., et al., Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon*, 2021. 7 [7]: p. e07564.
13. Satman, I., et al., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 2013. 28 [2]: p. 169-80.
14. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014. 37 Suppl 1: p. S81-90.
15. Salman, S., Et Al., Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarinintani, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2020. 2020.
16. DeFronzo, R.A., et al., Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015. 1 [1]: p. 15019.
17. Harreiter, J. and M. Roden, [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention [Update 2023]]. *Wien Klin Wochenschr*, 2023. 135 [Suppl 1]: p. 7-17.
18. Federation, I.D. and I. Atlas, International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 6th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
19. Magliano, D.J., E.J. Boyko, and I.D.F.D.A.t.e.s. committee, IDF Diabetes Atlas, in Idf diabetes atlas. 2021, International Diabetes Federation
© International Diabetes Federation, 2021.: Brussels.
20. Mellitus, T.D. and K. Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın, 2020.
21. [2] Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2015. 38 Suppl: p. S8-s16.
22. Kerner, W. and J. Brückel, Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014. 122 [7]: p. 384-6.
23. Giacco, F. and M. Brownlee, Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 2010. 107 [9]: p. 1058-70.
24. Hage Hassan, R., O. Bourron, and E. Hajdouch, Defect of insulin signal in peripheral tissues: Important role of ceramide. *World J Diabetes*, 2014. 5[3]: p. 244-57.
25. Luchsinger, J.A., Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2012. 30 [s2]: p. S185-S198.

26. Gatopoulou, A., N. Papanas, and E. Maltezos, Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. *European journal of internal medicine*, 2012. 23 [6]: p. 499-505.
27. Schlienger, J.L., [Type 2 diabetes complications]. *Presse Med*, 2013. 42 [5]: p. 839-48.
28. Pittenger, G. and A. Vinik, Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Research*, 2003. 4: p. 271-285.
29. Hartemann, A., et al., Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse. *Médecine des maladies métaboliques*, 2011. 5 [5]: p. 1-34.
30. Marre, M. and J.-P. Sauvanet, Réduire l'albuminurie: est-ce un facteur indépendant de diminution du risque cardiovasculaire?: Is albuminuria reduction an independent factor to predict a decrease in cardiovascular risk. *Médecine des maladies métaboliques*, 2010. 4 [4]: p. 441-447.
31. Detournay, B., et al., Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes Metab*, 2012. 38 [2]: p. 102-12.
32. Mogensen, C., C. Christensen, and E. Vittinghus, The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1983. 32 [Supplement_2]: p. 64-78.
33. Dronavalli, S., I. Duka, and G.L. Bakris, The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 2008. 4[8]: p. 444-452.
34. Tuttle, K.R., et al., Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care*, 2014. 37 [10]: p. 2864-2883.
35. Levin, A., et al., Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*, 2013. 3 [1]: p. 1-150.
36. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2022. 102 [5s]: p. S1-s127.

37. Adler, A.I., et al., Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS 64]. *Kidney international*, 2003. 63 [1]: p. 225-232.
38. Gæde, P., et al., Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004. 19 [11]: p. 2784-2788.
39. Antonetti, D.A., R. Klein, and T.W. Gardner, Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 2012. 366 [13]: p. 1227-39.
40. Wong, T.Y., et al., Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. 2: p. 16012.
41. Simó, R. and C. Hernández, Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*, 2014. 25 [1]: p. 23-33.
42. Simó, R., A.W. Stitt, and T.W. Gardner, Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*, 2018. 61 [9]: p. 1902-1912.
43. Solomon, S.D., et al., Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017. 40 [3]: p. 412-418.
44. Rossing, P., P. Hougaard, and H.H. Parving, Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care*, 2002. 25 [5]: p. 859-64.
45. Parving, H.H., et al., Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*, 2006. 69 [11]: p. 2057-63.
46. Moriya, T., et al., Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, 2013. 36[9]: p. 2803-9.
47. Rossing, K., et al., Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*, 2004. 66 [4]: p. 1596-605.
48. Pearce, I., et al., Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab*, 2019. 21 [3]: p. 467-478.
49. Brownrigg, J.R., et al., Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4 [7]: p. 588-97.

50. Simó, R. and C. Hernández, Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res*, 2015. 48: p. 160-80.
51. Stitt, A.W., et al., The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2016. 51: p. 156-86.
52. Bikle, D.D., Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2012. 13: p. 3-19.
53. Jäpelt, R.B. and J. Jakobsen, Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in plant science*, 2013. 4: p. 136.
54. Bikle, D. and S. Christakos, New aspects of vitamin D metabolism and action—Addressing the skin as source and target. *Nature Reviews Endocrinology*, 2020. 16 [4]: p. 234-252.
55. Tian, X.Q. and M.F. Holick, Catalyzed thermal isomerization between previtamin D₃ and vitamin D₃ via beta-cyclodextrin complexation. *J Biol Chem*, 1995. 270 [15]: p. 8706-11.
56. Bhattacharyya, M.H. and H.F. DeLuca, Subcellular location of rat liver calciferol-25-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*, 1974. 160[1]: p. 58-62.
57. Zhu, J.G., et al., CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110[39]: p. 15650-5.
58. Bikle, D.D., S. Patzek, and Y. Wang, Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Rep*, 2018. 8: p. 255-267.
59. Khammissa, R.A.G., et al., The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*, 2018. 2018: p. 9276380.
60. D'Elia, J.A., G.P. Bayliss, and L.A. Weinrauch, The Diabetic Cardiorenal Nexus. *Int J Mol Sci*, 2022. 23 [13].
61. Delrue, C., et al., The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *Int J Mol Sci*, 2022. 23 [2].
62. Chan, H.N., et al., Vitamin D and Ocular Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 2022. 23 [8].
63. Bess Dawson-Hughes, M., Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. *Monografía en Internet*: UptoDate, 2016.

64. Vitamin, D., deficiency. Holick MF. N Engl J Med, 2007. 357: p. 266-281.
65. Wacker, M. and M.F. Holick, Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients, 2013. 5 [1]: p. 111-148.
66. Hossein-nezhad, A. and M.F. Holick. Vitamin D for health: a global perspective. in Mayo clinic proceedings. 2013. Elsevier.
67. Pazirandeh, S. and D. Burns, Overview of vitamin D. UpToDate online. Last updated: Oct 14, 2019.
68. Sempos, C.T., et al., Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. British journal of clinical pharmacology, 2018. 84 [10]: p. 2194-2207.
69. Giustina, A., et al., Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019. 104 [2]: p. 234-240.
70. Lips, P., et al., Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. European journal of endocrinology, 2019. 180 [4]: p. P23-P54.
71. Bouillon, R. and G. Carmeliet, Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2018. 32 [5]: p. 669-684.
72. Osteoporoz, A.A., Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 15. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2020: p. 119-28.
73. Gloth, F.M., et al., Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. Jama, 1995. 274 [21]: p. 1683-1686.
74. Hamid, Z., et al., Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. Journal of the American Medical Directors Association, 2007. 8 [2]: p. 71-75.
75. Judge, J., et al., American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. J Am Geriatr Soc, 2014. 62 [1]: p. 147-52.
76. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, D. and Calcium, The National Academies Collection: Reports funded

by National Institutes of Health, in Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, A.C. Ross, et al., Editors. 2011, National Academies Press [US] Copyright © 2011, National Academy of Sciences.: Washington [DC].

77. Dawson-Hughes, B., et al., Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis international*, 2005. 16: p. 713-716.
78. Pludowski, P., et al., Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2018. 175: p. 125-135.
79. Sozen, T., D. Gogas Yavuz, and A. Akalın, Metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2014. 1: p. 19-27.
80. Westerdijk, K., et al., The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 2019. 14 [2]: p. e0212861.
81. Djordjevic, D., et al., Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm*, 2018. 2018: p. 3758068.
82. Kumar, R., et al., The neutrophil-lymphocyte ratio and its utilisation for the management of cancer patients in early clinical trials. *Br J Cancer*, 2015. 112 [7]: p. 1157-65.
83. Bozlu, G., et al., Diagnostic value of red blood cell distribution width in pediatric acute appendicitis. *Pediatr Int*, 2016. 58 [3]: p. 202-205.
84. Fisher, A., et al., The Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Admission and Short-Term Outcomes in Orthogeriatric Patients. *Int J Med Sci*, 2016. 13 [8]: p. 588-602.
85. Zahorec, R., Definition for septic syndrome should be re-evaluated. *Intensive Care Med*, 2000. 26 [12]: p. 1870.
86. Brunkhorst, F.M., et al., Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*, 2000. 26 Suppl 2: p. S148-52.

87. Zahorec, R., Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy, 2001. 102 [1]: p. 5-14.
88. Zahorec, R., Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal. Bratisl Lek Listy, 2017. 118 [6]: p. 321-323.
89. Zahorec, R., Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy, 2021. 122 [7]: p. 474-488.
90. Fawwad, A., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio and microvascular complications in subjects with type 2 diabetes: Pakistan's perspective. Turk J Med Sci, 2018. 48 [1]: p. 157-161.
91. Duan, S., et al., Association of platelet-to-lymphocyte ratio with kidney clinicopathologic features and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease. Int Immunopharmacol, 2021. 93: p. 107413.
92. Demirtas, L., et al., Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. Int J Clin Exp Med, 2015. 8 [7]: p. 11420-7.
93. Magliano, D.J. and E.J. Boyko, IDF diabetes atlas. 2022.
94. Rahelić, D., Of IDF diabetes atlas--call for immediate action. 2016. p. 57-58.
95. Md Isa, Z., N. Amsah, and N. Ahmad, The Impact of Vitamin D Deficiency and Insufficiency on the Outcome of Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. Nutrients, 2023. 15 [10].
96. Huang, H.Y., et al., Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. Int J Mol Sci, 2023. 24 [4].
97. Satman, I., et al., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology, 2013. 28: p. 169-180.
98. Pijls, L.T., et al., Determinants of albuminuria in people with Type 2 diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice, 2001. 52 [2]: p. 133-143.
99. Thomas, M.C., The assessment and management of albuminuria in primary care. Diabetes Research and Clinical Practice, 2008. 80 [1]: p. 83-88.

100. Lin, Y.-C., et al., Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2018. 117 [8]: p. 662-675.
101. Nitsch, D., et al., Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal*, 2013. 346: p. f324.
102. Schena, F.P. and L. Gesualdo, Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. 16.
103. Agarwal, N., et al., Nephropathy in newly diagnosed type 2 diabetics with special stress on the role of hypertension. *J Assoc Physicians India*, 2011. 59 [3]: p. 145-147.
104. Chowdhury, S.K., et al., Study of relationship between HbA1c and microalbuminuria of diabetic patients. *Ann Intern Med Dent Res*, 2022. 8 [2]: p. 99-108.
105. Zoungas, S., et al., Association of HbA 1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*, 2012. 55: p. 636-643.
106. Duckworth, W., et al., Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 2009. 360 [2]: p. 129-139.
107. Tavafi, M., Diabetic nephropathy and antioxidants. *Journal of nephropathology*, 2013. 2 [1]: p. 20.
108. Suzuki, D., et al., In situ hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1995. 44 [10]: p. 1233-1238.
109. Wong, C., et al., Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clinical & Experimental Immunology*, 2007. 149 [1]: p. 123-131.
110. Kiritoshi, S., et al., Reactive oxygen species from mitochondria induce cyclooxygenase-2 gene expression in human mesangial cells: potential role in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2003. 52 [10]: p. 2570-2577.
111. Navarro, J.F. and C. Mora, Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrology dialysis transplantation*, 2005. 20 [12]: p. 2601-2604.

112. Azab, B., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients [3-year follow-up study]. *Renal failure*, 2012. 34 [5]: p. 571-576.
113. Huang, W., et al., Neutrophil–lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clinical endocrinology*, 2015. 82 [2]: p. 229-233.
114. Kahraman, C., et al., The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Archives of Medical Science*, 2016. 12 [3]: p. 571-575.
115. Jaaban, M., et al., Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon*, 2021. 7 [7].
116. Karatas, A., et al., Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Biomarkers in Medicine*, 2018. 12 [9]: p. 953-959.
117. Kanbay, M., et al., Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *International urology and nephrology*, 2014. 46: p. 1619-1625.
118. Kocak, M.Z., et al., Monocyte lymphocyte ratio as a predictor of diabetic kidney injury in type 2 diabetes mellitus; the MADKID study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2020. 19: p. 997-1002.
119. Duan, S., et al., Association of platelet-to-lymphocyte ratio with kidney clinicopathologic features and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease. *International Immunopharmacology*, 2021. 93: p. 107413.
120. Liu, Z., et al., Associations study of vitamin D receptor gene polymorphisms with diabetic microvascular complications: a meta-analysis. *Gene*, 2014. 546 [1]: p. 6-10.
121. Holick, M.F., et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2011. 96 [7]: p. 1911-1930.
122. Holick, M.F., Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 79 [3]: p. 362-371.

123. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama*, 2004. 291 [16]: p. 1999-2006.
124. Garland, C.F., et al., The role of vitamin D in cancer prevention. *American journal of public health*, 2006. 96[2]: p. 252-261.
125. Munger, K.L., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*, 2006. 296[23]: p. 2832-2838.
126. Mathieu, C. and K. Badenhoop, Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2005. 16 [6]: p. 261-266.
127. Forouhi, N.G., et al., Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*, 2008. 57 [10]: p. 2619-2625.
128. Wang, T.J., et al., Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008. 117 [4]: p. 503-511.
129. Bland, R., et al., Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004. 89: p. 121-125.
130. Norman, A.W., et al., Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*, 1980. 209 [4458]: p. 823-825.
131. Chiu, K.C., et al., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 79[5]: p. 820-825.
132. Afzal, S., S.E. Bojesen, and B.G. Nordestgaard, Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clinical chemistry*, 2013. 59 [2]: p. 381-391.
133. Song, Y., et al., Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*, 2013. 36 [5]: p. 1422-1428.
134. Stieben, L.A.R., et al., Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes risk factors and association with glycemic control and established microvascular complications. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 2022. 79 [3]: p. 235.
135. Jehle, S., et al., Effect of large doses of parenteral vitamin D on glycaemic control and calcium/phosphate metabolism in patients with stable type 2

- diabetes mellitus: a randomised, placebo-controlled, prospective pilot study. *Swiss medical weekly*, 2014. 144 [1112]: p. w13942-w13942.
136. Wu ChunHua, W.C., et al., Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. 2017.
 137. Angellotti, E., et al., Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: the vitamin D for established type 2 diabetes [DDM2] study. *Journal of the Endocrine Society*, 2018. 2 [4]: p. 310-321.
 138. Hong, S.H., et al., Association of Vitamin D Deficiency with Diabetic Nephropathy. *Endocrinol Metab [Seoul]*, 2021. 36 [1]: p. 106-113.
 139. Pérez-Gómez, M.V., A. Ortiz-Arduán, and V. Lorenzo-Sellares, Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience. *Nefrología [English Edition]*, 2013. 33 [5]: p. 716-726.
 140. Lei, M., Z. Liu, and J. Guo, The emerging role of vitamin D and vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *BioMed research international*, 2020. 2020.
 141. Li, Y.C., et al., Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004. 89: p. 387-392.
 142. Wang, Y., et al., Vitamin D receptor signaling in podocytes protects against diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012. 23 [12]: p. 1977-1986.
 143. Chokhandre, M.K., et al., Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2015. 14: p. 1-10.
 144. Larsson, T., et al., Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney international*, 2003. 64 [6]: p. 2272-2279.
 145. Al-Badr, W. and K.J. Martin, Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3 [5]: p. 1555-60.
 146. Peng, Y. and L.-j. Li, Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *International urology and nephrology*, 2015. 47: p. 983-989.

147. Usluogullari, C.A., et al., The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine disorders*, 2015. 15: p. 1-7.
148. Shao, Y., et al., Levels of serum 25 [OH] VD 3, HIF-1 α , VEGF, vWf, and IGF-1 and their correlation in type 2 diabetes patients with different urine albumin creatinine ratio. *Journal of diabetes research*, 2016. 2016.
149. Provvedini, D.M., et al., 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*, 1983. 221 [4616]: p. 1181-1183.
150. Takahashi, K., et al., Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 2002. 24 [3]: p. 335-347.
151. Baeke, F., et al., Human T lymphocytes are direct targets of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2010. 121 [1-2]: p. 221-227.
152. Hewison, M., et al., Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 2003. 170[11]: p. 5382-5390.
153. Chen, S., et al., Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology*, 2007. 179 [3]: p. 1634-1647.
154. Sigmundsdottir, H., et al., DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to program T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nature immunology*, 2007. 8 [3]: p. 285-293.
155. Monkawa, T., et al., Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney international*, 2000. 58 [2]: p. 559-568.
156. Overbergh, L., et al., Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1- α -hydroxylase in murine macrophages. *Clinical & Experimental Immunology*, 2000. 120 [1]: p. 139-146.
157. Liu, P.T., et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006. 311 [5768]: p. 1770-1773.
158. Nguyen, T., et al., Changes in 1, 25-[OH] 2D3 synthesis and its receptor expression in spleen cell subpopulations of mice infected with LPBM5 retrovirus. *Endocrinology*, 1997. 138 [12]: p. 5505-5510.

159. Esteban, L., M. Vidal, and A. Dusso, 1α -Hydroxylase transactivation by γ -interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBP β expression and activation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004. 89: p. 131-137.
160. Verstuyf, A., et al., The biological activity of nonsteroidal vitamin D hormone analogs lacking both the C-and D-rings. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1998. 13 [4]: p. 549-558.
161. Verstuyf, A., et al., Biological Activity of CD-Ring Modified 1α , 25-Dihydroxyvitamin D Analogues: C-Ring and Five-Membered D-Ring Analogues. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000. 15 [2]: p. 237-252.
162. De Clercq, P.J., et al., Biological activity and conformational analysis of C20 and C14 epimers of CD-ring modified trans-decalin 1α , 25-dihydroxyvitamin D analogs. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2004. 89: p. 61-66.
163. Wang, S.Y., et al., Vitamin D affects the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 2021. 12 [2]: p. 254-265.
164. Altaş, E.U. and A. Tosun, Assessment of vitamin D and inflammatory response relationship using neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume. *Turk Osteoporoz Dergisi*, 2018. 24 [1]: p. 11.
165. Tesfaye, S., et al., Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 2005. 352 [4]: p. 341-50.
166. Partanen, J., et al., Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1995. 333[2]: p. 89-94.
167. Zhou, Y.-K., et al., High glucose upregulates CYP24A1 expression which attenuates the ability of $1, 25 [OH]_2 D_3$ to increase NGF secretion in a rat Schwann cell line RSC96. *Molecular and cellular endocrinology*, 2015. 404: p. 75-81.
168. Calissano, P., et al., Does the term 'trophic' actually mean anti-amyloidogenic? The case of NGF. *Cell Death & Differentiation*, 2010. 17 [7]: p. 1126-1133.
169. Burgess, G. and D. Williams, The discovery and development of analgesics: new mechanisms, new modalities. *The Journal of clinical investigation*, 2010. 120[11]: p. 3753-3759.

170. Skaper, S.D., The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets [Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders]*, 2008. 7 [1]: p. 46-62.
171. Zhao, W.J., X.Y. Xia, and J. Yin, Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J [Engl]*, 2021. 134 [7]: p. 814-820.
172. Ahamed, M.M. and O. Banji, A review on diabetic neuropathy and nephropathy. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2012. 3 [2]: p. 300.
173. Iqbal, Z., et al., Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical therapeutics*, 2018. 40 [6]: p. 828-849.
174. Khmour, M.R., Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2020. 72 [7]: p. 863-872.
175. Torun, S., et al., Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2012. 36 [5]: p. 491-497.
176. Núñez, J., et al., Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 2008. 101 [6]: p. 747-752.
177. Azab, B., et al., Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2011. 11 [4]: p. 445-452.
178. Gibson, P.H., et al., Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *American heart journal*, 2007. 154 [5]: p. 995-1002.
179. Ciray, H., et al., Nephropathy, but not angiographically proven retinopathy, is associated with neutrophil to lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2015: p. 267-271.
180. Liu, S., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. 130: p. 90-97.
181. Mustafa, T., et al., The significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in predicting diabetic polyneuropathy and neuropathic

- pain severity as inflammatory factors. *Ideggogy Sz*, 2023. 76 [11-12]: p. 408-414.
182. You, S., et al., Monocyte to HDL cholesterol ratio is associated with discharge and 3-month outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Journal of the neurological sciences*, 2017. 372: p. 157-161.
 183. Karataş, M.B., et al., Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of emergency medicine*, 2016. 34[2]: p. 240-244.
 184. Bolayır, A., et al., Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2018. 52[2]: p. 150-155.
 185. Kundi, H., et al., Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz*, 2016. 41[6]: p. 523.
 186. Vural, G. and S. Gümüşyayla, Monocyte-to-high density lipoprotein ratio is associated with a decreased compound muscle action potential amplitude in patients with diabetic axonal polyneuropathy. *Medicine*, 2018. 97[42]: p. e12857.
 187. Medzhitov, R., Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008. 454[7203]: p. 428-435.
 188. Afari, M.E. and T. Bhat, Neutrophil to lymphocyte ratio [NLR] and cardiovascular diseases: an update. *Expert review of cardiovascular therapy*, 2016. 14[5]: p. 573-577.
 189. Buyukkaya, E., et al., Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 2014. 20[2]: p. 159-163.
 190. Ji, H., et al., Ratio of immune response to tumor burden predicts survival via regulating functions of lymphocytes and monocytes in diffuse large B-cell lymphoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018. 45[3]: p. 951-961.
 191. Gary, T., et al., Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PloS one*, 2013. 8[7]: p. e67688.

192. Sunbul, M., et al., Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2014. 36[4]: p. 217-221.
193. Mineoka, Y., et al., Platelet to lymphocyte ratio correlates with diabetic foot risk and foot ulcer in patients with type 2 diabetes. *Endocrine journal*, 2019. 66[10]: p. 905-913.
194. Chen, M., et al., The predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio levels of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Pain Research*, 2021: p. 2049-2058.

