



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA D VİTAMİNİ VE PARATHORMON DÜZEYİNİN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Batuhan Baybars DURMUŞ

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Emin Murat AKBAŞ

ERZİNCAN
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA D VİTAMİNİ VE
PARATHORMON DÜZEYİNİN MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Batuhan Baybars DURMUŞ

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Emin Murat AKBAŞ

ERZİNCAN
2023

ONAY

“Diabetes Mellituslu Hastalarda D Vitamini ve Parathormon Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlarla İlişkisi” isimli çalışmanın Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulu’nun “20.09.2022” tarih “09” sayılı oturumunun “01” sayılı kararı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan 14/10/2022 tarihli ve 03 sayılı oturumunda alınan 03/3 no’lu karar ile Prof. Dr. Emin Murat AKBAŞ denetiminde, Arş. Gör. Dr. Batuhan Baybars DURMUŞ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
TÜRKÇE ÖZET	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Diabetes Mellitus	7
2.2 D Vitamini	13
2.3 Parathormon.....	15
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1 Hasta Seçimi	18
3.2 Antropometrik Değerlendirme ve Laboratuvar Ölçümleri	18
3.3 Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi	19
3.4 İstatistiksel Analiz.....	19
4 BULGULAR	21
5 TARTIŞMA	38
6 SONUÇ ve ÖNERİLER.....	50
7 KAYNAKLAR.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)D	: Aktif D Vitamini
25(OH)D	: D Vitamini
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ALA	: Alfa Lipoik Asit
ARB	: Anjiotensin-2 Reseptör Blokörü
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
BKO	: Bel Kalça Oranı
CaSR	: Kalsiyum Algılayıcı Reseptör
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DPN	: Diyabetik Periferik Nöropati
DR	: Diyabetik Retinopati
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz 3
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü-23
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHD	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HIF-1	: Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: Hücre İçi Adhezyon Molekülü-1
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL	: İnterlökin
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDİGO	: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
LA	: Laktik Asidoz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAP	: Mitojen Aktif Protein
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NLRP3	: Nod Benzeri Reseptör Proteini-3
NO	: Nitrik Oksit
NPHPT	: Normal Primer Hiperparatiroidi
PHPT	: Primer Hiperparatiroidi
PTH	: Parathormon
PTHrP	: Parathormon Reseptörü
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RANK	: Nükleer Faktör Kappa- β
RANK-L	: Nükleer Faktör Kappa- β Ligandı
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SGLT-2	: Sodyum-Glukoz Taşıyıcı Protein-2
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VEGF	: Vasküler Endoteleyal Growth Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4-1. Hastalarda D Vitamini Düzeyine Göre Nefropati Görülme Oranı	24
Şekil 4-2. Hastalarda D Vitamini Düzeyine Göre Retinopati Görülme Oranı	25
Şekil 4-3. Hastalarda D Vitamini Düzeyine Göre Nöropati Görülme Oranı	26
Şekil 4-4. Hastalarda PTH Düzeyine Göre Nefropati Görülme Oranı	29
Şekil 4-5. Hastalarda PTH Düzeyine Göre Retinopati Görülme Oranı.....	30
Şekil 4-6. Hastalarda PTH Düzeyine Göre Nöropati Görülme Oranı	31



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2-1. GFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu.....	9
Tablo 4-1. D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik, yetersiz ve yeterli olan gruplardaki hasta verileri	22
Tablo 4-2. D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik, yetersiz ve yeterli olan grupların diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkisi.....	23
Tablo 4-3. Parathormon düzeyine göre parathormon değeri normal olan ve yüksek olan gruplardaki hasta verileri	27
Tablo 4-4. Parathormon düzeyine grupların diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkisi	28
Tablo 4-5. Nefropatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri	32
Tablo 4-6. Retinopatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri.....	33
Tablo 4-7. Nöropatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri	34
Tablo 4-8. Nefropati ile ilişkili değişkenleri tanımlayan ikili lojistik regresyon analizi verileri	35
Tablo 4-9. Retinopati ile ilişkili değişkenleri tanımlayan ikili lojistik regresyon analizi verileri	36
Tablo 4-10. Nöropati ile ilişkili değişkenleri tanımlayan ikili lojistik regresyon analizi verileri	37

TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Diyabetin neden olduğu mortalite ve morbiditenin büyük bir kısmını vasküler komplikasyonlar oluşturmaktadır. D vitamininin glikoz metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır. D vitamini insülin sentezine katkıda bulunur ve insüline karşı gelişen periferik direncin azalmasında rol oynar. Ayrıca D vitamini renin anjiyotensin aldosteron sistemini baskılayıp albüminüriyi azaltırken, anti-inflamatuar, immünmodülatör ve hücre proliferasyonu düzenleyici etkileri de vardır. Fakat D vitamini eksikliği ve gelişen sekonder hiperparatiroidinin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi net değildir. Bu çalışmada D vitamini ve Parathormon (PTH) düzeylerinin diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Kesitsel nitelikteki bu çalışmaya 18 yaş üzeri Diabetes Mellitus tanısı olan 510 hasta dahil edilmiştir. Klinik bilgiler değerlendirilerek laboratuvar sonuçları tıbbi kayıtların incelenmesi yoluyla elde edilmiştir. Hastalar D vitamini seviyesine göre eksiklik (D vitamini < 10 ng/mL), yetersizlik ($10 \text{ ng/mL} \leq \text{D vitamini} < 20 \text{ ng/mL}$) ve D vitamini yeterli ($\text{D vitamini} \geq 20 \text{ ng/mL}$) olarak üç gruba ayrıldı. Parathormon düzeyinin $\geq 88 \text{ pg/mL}$ olması hiperparatiroidi olarak tanımlandı. Gruplar arasında mikrovasküler komplikasyonların oranları araştırıldı.

Bulgular: Hastalar D vitamini düzeyine göre gruplandırıldığında, gruplar arasında diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati açısından istatistiksel olarak anlamlı fark varken diyabetik nöropati açısından fark yoktu. D vitamini düzeyi arttıkça diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati sıklığının azaldığı görüldü. Hastalar PTH düzeyine göre gruplandırıldığında, gruplar arasında diyabetik nefropati açısından istatistiksel olarak anlamlı fark varken, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati açısından fark yoktu. PTH düzeyi arttıkça diyabetik nefropati görülme sıklığının arttığı görüldü. D vitamininin diyabetik retinopatinin bağımsız öngördürücüsü olduğu, PTH'ın ise diyabetik nefropatinin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptandı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda D Vitamini eksikliğinin taranması ve D vitamini takviyesi sağlanması hem kan şekeri regülasyonunu sağlamada hem de diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati gelişimini önlemede faydalı olabilir. Ayrıca klinik pratikte, D vitamini seviyesine ek olarak, çalışmamızda tespit etmiş olduğumuz PTH ve diyabetik nefropati ilişkisi nedeni ile, diyabet hastalarında PTH düzeyi takibi ek fayda sağlayabilir. Diyabete bağlı mikrovasküler

komplkasyonlar ile D vitamini ve PTH seviyesi ilifkisini araştıracak, sebep sonuç ilifkisini ortaya koymayı amalayanalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, D vitamini, Parathormon, Diyabetik Mikrovasküler Komplkasyonlar



ABSTRACT

Introduction: Vascular complications constitute a large part of the mortality and morbidity caused by diabetes. Vitamin D has important effects on glucose metabolism. Vitamin D contributes to insulin synthesis and plays a role in reducing peripheral resistance to insulin. In addition, while vitamin D suppresses renin angiotensin aldosterone system and reduces albuminuria, it also has anti-inflammatory effects, immunomodulatory and cell proliferation regulatory effects. However, the relationship of vitamin D deficiency and developing secondary hyperparathyroidism with microvascular complications is not clear. In this study, we aimed to evaluate the relationship of vitamin D and parathormone (PTH) levels with diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy.

Materials and Methods: 510 patients over 18 years of age with Diabetes Mellitus were included in this cross-sectional study. Clinical information was evaluated and laboratory results were obtained through examination of medical records. Patients were divided into three groups according to their vitamin D level as those with deficiency (vitamin D < 10 ng/mL), insufficiency ($10 \text{ ng/mL} \leq \text{vitamin D} < 20 \text{ ng/mL}$), and those with adequate vitamin D (vitamin D $\geq 20 \text{ ng/mL}$). Parathormone level $\geq 88 \text{ pg/mL}$ was defined as hyperparathyroidism. The rates of microvascular complications between groups were investigated.

Results: When the patients were grouped according to their vitamin D levels, there was a statistically significant difference between the groups in terms of diabetic neuropathy and diabetic retinopathy, but there was no difference in terms of diabetic nephropathy. It was observed that the frequency of diabetic neuropathy and diabetic retinopathy decreased as the vitamin D level increased. When the patients were grouped according to PTH levels, there was a statistically significant difference between the groups in terms of diabetic neuropathy, but there was no difference in terms of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. It was observed that the incidence of diabetic neuropathy increased as the PTH level increased. It was determined that vitamin D was an independent predictor of diabetic retinopathy, and PTH was an independent predictor of diabetic nephropathy.

Conclusion: Screening for vitamin D deficiency and providing vitamin D supplementation in diabetic patients may be beneficial both in providing blood sugar regulation and in preventing the development of diabetic neuropathy and diabetic retinopathy. Also, in clinical practice, in addition to vitamin D levels, PTH level monitoring in diabetic patients may provide additional benefit due to the relationship between PTH and diabetic neuropathy that we found in our study.

There is a need for studies that will investigate the relationship between diabetes-related microvascular complications and vitamin D and PTH levels, and aim to reveal the cause-effect relationship.

Keywords: Diabetes Mellitus, Vitamin D, Parathormone, Diabetic Microvascular Complications



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), genetik, otoimmün ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, pankreas β -hücre kütlesinin kaybı ve/veya disfonksiyonu ile insüline karşı oluşan periferik direncin neden olduğu hiperglisemi ile kendini gösteren küresel bir sağlık sorunudur (1). 2021 yılında yaklaşık 537 milyon kişide DM tanısı mevcut olup 6.7 milyon kişi diyabet nedeniyle yaşamını yitirmiştir(2). 2021 yılında 20-79 yaş arası diyabetli hastalar için küresel sağlık harcaması 966 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir (2).

DM ve hiperglisemi birçok organda kronik komplikasyonlara neden olur. DM komplikasyonları hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilere sahiptir. Diyabetin neden olduğu mortalite ve morbiditenin büyük bir kısmı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara bağlıdır. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nefropati (DN), diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik periferik nöropatiyi (DPN) içerir. (1).

D vitamini [25-Hidroksi D vitamini, 25(OH)D] kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen steroid yapıda bir hormondur. D vitamini eksikliği tüm yaş gruplarında önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olup dünya çapında 1 milyar insanda D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir(3, 4). Aktif D vitamini [1,25(OH)D] kas-iskelet sistemi üzerine olan etkilerinin yanında cilt, pankreas, bağışıklık hücreleri, damarlar ve sinir sistemi dahil olmak üzere çoğu doku ve hücrede kalsemik olamayan etkilerini vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak yerine getirir. Ayrıca D vitamini, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, metabolik sendrom, insülin direnci, enfeksiyon, alerji, kanserler ve otoimmün hastalıklar gibi kemik dışındaki hastalıklarda da rol oynar (3, 5). D vitamininin T ve B lenfositler, makrofaj ve dentritik hücreler üzerinde immünmodülatör etkisi vardır ve bağışıklık hücrelerinin, mitojenlere ve antijenlere maruz kaldığında aşırı çoğalmasını engellediği gösterilmiştir(5). D vitamini hem anti-inflamatuar etkinliğiyle hem de renin anjiotensin aldosteron sistemini (RAAS) baskılayarak diyabetik nefropati ve retinopati üzerine olumlu etkisi olduğu öne sürülmüştür(6, 7). Ayrıca aktif D vitamini sinir büyüme faktörünün (NGF) salgılanmasını uyarak nöronların hayatta kalmasını ve büyümesini sağlar. Bundan dolayı D vitamini eksikliğinin diyabetik periferik nöropati gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür(6, 8). 1,25(OH)D pankreas β -hücrelerde VDR'ye bağlanarak insülin sentezini ve sekresyonunu sağladığı gösterilmiştir(9). Bu bulgular D vitamini eksikliğinin hem kötü glisemik kontrole neden olabileceğini hem de diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliğine bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidi ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişki net değildir ve yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur(8, 10, 11). Önceki çalışmalar genellikle D vitamini ile spesifik komplikasyon arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile parathormon (PTH) düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda D vitamini ve PTH düzeyleri ile diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Diabetes Mellitus Tanım ve Epidemiyoloji

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonundaki rölatif veya mutlak azalmayla birlikte, insülinin etkisine karşı değişen derecede periferik direncin sebep olduğu hiperglisemi ile seyreden anormal karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Bu metabolik bozulma sebebiyle karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının tümü etkilenmektedir. Morbidite ve mortalite riski yüksek makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2021 yılında yaklaşık 537 milyon yetişkin (20-79 yaş arası) diyabet ile yaşamaktadır(2). Diyabetle yaşayan toplam insan sayısının 2030 yılına kadar 643 milyona, 2045 yılına kadarda 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir(2). 2021 yılında diyabet en az 966 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olarak tüm sağlık harcamalarının yaklaşık %9' unu oluşturmaktadır(2). 2021 yılında 6.7 milyon insan diyabet kaynaklı nedenlerle yaşamını yitirmiştir(2). 2021 yılında 1.2 milyondan fazla çocuk ve ergende (0-19 yaş) tip 1 diyabet görülmektedir(2). 6 canlı doğumdan 1'i gebelik sırasında diyabetten etkilenmektedir(2). 541 milyon yetişkin tip2 diyabet olma riski altındadır(2, 12).

Ülkemizde 20 yaş üzerinde 26499 kişinin katılımıyla 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7' ye ulaştığı gösterilmiştir(13). Bu çalışmaya göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir ve Türkiye'de obezite sıklığı %32 olarak bulunmuştur(13).

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) 2018 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada Türkiye çapında DM tanılı hastalarda glisemik ve diğer metabolik parametreleri araştırılmıştır. Bu çalışmada ülke çapında en az bir yıldır takip edilen DM tanılı hastaların verileri kullanılmıştır. Bu çalışmaya 455 Tip 1 4756 Tip 2 diyabetli olmak üzere toplam 5221 hasta alınmıştır. Tip 1 diyabetli hastaların %15'i, Tip 2 diyabetli hastaların %40'ı HbA1C hedeflerine ulaşmıştır. Bu çalışmada tip 1 diyabetli hastaların daha genç olduğu saptanmıştır. Ayrıca daha uzun diyabet süresine sahip oldukları ve daha fazla hipoglisemi atağına girdiklerini görmüşlerdir. Tip 2 diyabetli hastaların daha düşük eğitim ve gelir düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca daha yüksek obezite (%41.4), hipertansiyon (%30.9) ve dislipidemi (%62.7) oranları olduğu bulunmuştur(14).

Çalışmalar ülkemizde ve dünyada artan hem DM tanılı hasta sayısını hem de kontrolsüz diyabetli hasta sayısını gözler önüne sermiştir. Uzun yaşam süreleri ile diyabetik yaşam

süresindeki artışa bağlı olarak oluşabilecek morbidite ve mortaliteler açısından hastaların yakın takibinin önemi artmıştır.

2.1.2 Diyabetin Komplikasyonları

2.1.2.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi, diyabetin akut ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlarıdır. DKA ve şiddetli hipoglisemi, tip 1 diyabette daha sık görülürken, HHD tip 2 diyabet ile daha sık ilişkilidir(15).

2.1.2.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabet süresince hiperglisemiye bağlı olarak çeşitli mekanizmalarla kronik komplikasyonlar oluşmaktadır. Bu komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonları koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıkları oluşturmaktayken, mikrovasküler komplikasyonları diyabetik nefropati (DN), diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik periferik nöropati (DPN) oluşturmaktadır.

2.1.2.2.1 Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.1.2.2.1.1 Diyabetik Nefropati

Kronik böbrek hastalığı (KBH), yüksek idrar albümin atılımı (albüminüri) ve düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olmasıyla veya böbrek hasarının diğer belirtilerinin kalıcı olarak bulunmasıyla tanımlanan klinik bir tablodur. Diyabetli hastaların %20-%40'ında görülen KBH diyabetik böbrek hastalığı olarak adlandırılır. Diyabetik böbrek hastalığı, genellikle böbrek hasarının diyabet dışındaki diğer nedenlerine ait semptom veya bulguların yokluğunda albüminürinin ve/veya azalmış GFR'nin varlığına dayanan klinik bir tanıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda retinopati olmadan böbrek hastalığı gelişmesi nadirdir. Fakat tip 2 diyabette tanı sırasında retinopati olmadan KBH belirtileri mevcut olabilir. Albüminüri olmaksızın azalmış GFR, tip 1 ve tip 2 diyabette görülebilir(16-18).

Tip 1 diyabette ortalama 10 yıllık diyabet süresinden sonra diyabetik böbrek hastalığı gelişebilir. Ancak tip 2 diyabetin tanı anında KBH mevcut olabilir(18). KBH, diyaliz veya böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyebilir ve SDBH'ın önde gelen nedenidir(18).

Nefropatiyi araştırmak için albüminüri ölçümü ile birlikte GFR hesaplanması gerekir. Albüminüri taraması için sabah ilk idrarda albümin/kreatinin oranına bakılır. İdrarda albumin/kreatinin oranının <30 mg/gr olması normal, ≥30 mg/gr olması yüksek idrar albumin

atılımı olarak tanımlanır. 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az 2'sinin anormal olması albuminüri tanısı koydurur. Egzersiz, enfeksiyon, ateş, konjestif kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi, menstürasyon ve yüksek hipertansiyon böbrek hasarından bağımsız olarak idrarda albumin/kreatinin oranını yükseltebilir. GFR'nin kalıcı olarak <60 mL/dak/1.73 m² olması anormal kabul edilir, ancak klinik tanı için optimal eşikler yaşlı bireylerde tartışmalıdır(16-18).

Herhangi bir GFR değerinde albüminürinin yüksek olması, kardiyovasküler hastalık gelişimini, KBH ilerlemesini ve mortaliteyi artırır(19). Bu nedenle “Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO)” çalışma gurubu, 2012 yılında yayınladığı kılavuzda GFR ve albuminüri düzeylerine göre belirlenen KBH evrelemesini önerir(17).

Tablo 2-1. GFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu

				Persistan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış <30 mg/g	Orta derecede artmış 30-300 mg/g	Ciddi derecede artmış >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 nedeni böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

(17). Kaynaktan esinlenilmiştir.

Kaynak: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150

GFR ve albüminüri düzeyine göre oluşturulan tabloda, renge göre en iyiden en kötüye (yeşil, sarı, turuncu, kırmızı, koyu kırmızı) doğru gidildikçe progresyon, morbidite ve mortalite riskinde artış mevcuttur. Hasta takiplerinin genel olarak yeşil ve sarı kategoride yılda 1 kez, turuncu kategoride yılda 2 kez, kırmızı kategoride ise 3-4 kez yapılması önerilir(17). Albüminüri ve GFR düzeylerini, KBH'nın zamanında teşhisini sağlamak, KBH'nın prognozunu izlemek, akut böbrek hasarı dahil üst üste binen böbrek hastalıklarını saptamak, KBH komplikasyon riskini değerlendirmek, ilaçların dozunu uygun şekilde ayarlamak ve nefrolojiye sevk gerekip gerekmediğini belirlemek için düzenli olarak takip etmek gerekir.

Kan şekeri regülasyonu sağlanması hedefiyle yoğun glisemik kontrolün tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda hem albüminürinin başlangıcını ve ilerlemesini hem de GFR’ de azalmayı geciktirdiği prospektif çalışmalarda gösterilmiştir(20). Ayrıca bazı antidiyabetik ilaçların böbrek üzerine doğrudan etkileri vardır. Sodyum-Glukoz Taşıyıcı Protein-2 (SGLT2) inhibitörleri, böbrekteki oksidatif stresi ve Nod benzeri reseptör proteini 3’ ün (NLRP3) inflamatuvar aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu mekanizmalar yoluyla renal tübüler glikoz geri emilimini azaltır, kilo kaybına neden olur ve sistemik kan basıncı ile intraglomerüler basıncı azaltarak albüminüri ve GFR üzerine olumlu etkileri vardır(18, 21). GLP-1 reseptör agonistleri böbrek üzerinede doğrudan etkileri vardır ve plaseboya kıyasla böbrek üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir(22). Hipertansiyon (HT) KBH’ nın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncı kontrolünün sağlanması nefropati riskini ciddi bir şekilde azaltır. Tip 1 ve tip 2 DM’ li hastalarda Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörü ve Anjiyotensin Reseptör Blokörü (ARB) içeren antihipertansif tedavi albüminüri ve SDBH’ ya ilerleme riskini azaltır. Ayrıca antihipertansif tedavi kardiyovasküler hastalık riskini de azaltır. Diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) mortalitesini azaltmak ve KBH ilerlemesini yavaşlatmak için kan basıncının 140/90 mmHg altında tutulması önerilir(18, 23). Albumin/kreatinin oranı persistan olarak yüksek (30-299 mg/g) ise, HT olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE inhibitörü veya ARB verilmesi düşünülebilir. Fakat bu yaklaşımın renal fonksiyonları iyileştirdiğine dair kesin kanıt yoktur. Albumin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise ACE inhibitörü veya ARB verilmelidir(18, 24). Böbrek hastalığının etiyolojisinin belirsiz olması, hızlı ilerleyen veya ilerlemiş böbrek hastalığı, dirençli hipertansiyon, elektrolit bozuklukları, anemi ve sekonder hiperparatiroidi gibi durumlarda hasta bir nefroloğa yönlendirilmelidir(18).

2.1.2.2.1.2 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin önemli bir vasküler komplikasyonudur. Prevalansı hem diyabet süresi ile hem de kan şekeri regülasyonu ile ilişkilidir. Diyabet süresi, kronik hiperglisemi, nefropati, hipertansiyon ve dislipidemi gibi faktörler DR gelişim riskini artırır. Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasındaki yetişkin hastalarda yeni körlük vakalarının en sık sebebidir. Glokom, katarakt ve diğer göz bozuklukları diyabetik hastalarda daha sık görülür. Sıkı glikoz regülasyonunun, diyabetik retinopatinin başlangıcını önlediği ve ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir(18, 25, 26).

Hipergliseminin perisitlerin apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir(27). Perisitler, kılcal damarlar için yapısal destek sağlamaktan sorumludur ve perisitlerin kaybı retinopatinin en erken belirtisi olan mikroanevrizma oluşumuna neden olur(28). Retinopati gelişiminde perisit kaybına ek olarak endotel hücrelerin kaybı ve bazal membranın kalınlaşması görülür ve kan retina bariyeri bozulur(29). Ayrıca perisitlerin ve endotel hücrelerin kaybı iskemi ile sonuçlanarak hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1) aktivasyonu ile vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) salgılanmasını artırır(30). Proliferatif diyabetik retinopati ve makula ödemi gelişimde anahtar rol oynayan VEGF, mitojen aktif protein (MAP) aktivasyonu yoluyla endotelyal hücre proliferasyonunu aktive eder(31). Bilindiği üzere inflamasyon retinopati patogenezinde önemli bir rol oynar. İnterlökin-6 (IL-6), IL-8 ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin diyabetik hastalarda arttığı ve retinopatinin ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(32). Ayrıca Vasküler hücrelerde TGF- β sinyali arttığında anevrizmalar görülebilir ve TGF- β 'nin retinopatinin olası biyobelirteçlerinden biri olduğu öne sürülmüştür(33, 34). Yapılan çalışmalarda yüksek glukoz düzeyinin mitokondriyal hasara neden olarak hücre apoptozu ile ilişkisi olduğu gösterilmiş olup mitokondriyal disfonksiyon retinopatide retinal dejenerasyonla ilişkilendirilmiştir(35). Mitokondriyal hasara ek olarak artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi önemli ölçüde artması retinopati gelişimine katkıda bulunur(36).

Proliferatif diyabetik retinopati veya makula ödemi olan hastaların asemptomatik olabilmesi nedeniyle diyabetik retinopatinin saptanması için düzenli olarak tarama yapılmalıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda (10 yaş veya üzeri) retinopati taraması, tanıdan 3- 5 yıl sonra başlayarak yılda bir yapılmalıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda; tanıdan 15- 20 yıl sonra çeşitli derecelerde diyabetik retinopati görülebilir. Tip 2 diyabetlilerde, tanı anında retinopati taraması yapılmalıdır. Başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Gebelik planlayan veya gebe olan tip 1 veya tip 2 diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Muayene her trimesterde tekrarlanmalı ve retinopatinin derecesine göre postpartum en az bir yıl takip edilmelidir. Gestasyonel diyabetli kadınlarda; gebeliği süresince göz muayenesi gerekli değildir ve gebelik boyunca, diyabetik retinopati gelişim riski yoktur(18, 24).

Koruma ve tedavide temel olarak; glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncı kontrolünün sağlanması ve yaşam tarzı değişiklikleri retinopati gelişiminden korumaya yardımcı olurken; lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörünün (anti-VEGF) intravitreal enjeksiyonları gibi işlemler retinopatinin tedavi ayağını oluşturmaktadır. Geleneksel standart tedavi olan panretinal lazer fotokoagülasyon tedavisi, yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda ve bazı proliferatif olmayan diyabetik retinopatisi olan hastalarda görme kaybı riskini azalttığı belirtilmiştir(18). Non-proliferatif retinopate; anti-VEGF tedavisi, retinal vaskülarizasyon gelişimini azaltmıştır. Ancak, görme ile ilişkili sonuçlarda iyileşme olmadığı gösterilmiştir. Diyabetik maküler ödemin tedavisinde, anti-VEGF ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu sebeple, maküla ödemi olan diyabetli hastalarda, monoterapi ya da lazer ile kombine intravitreal anti-VEGF kullanılması standart tedavi olarak önerilmektedir(18).

2.1.2.2.1.3 Diyabetik Periferik Nöropati

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu nöropatidir(37). Tip 1 diyabetli hastaların en az %20'sinde 20 yıl içinde distal simetrik multipl nöropati gelişir(37). Distal simetrik multipl nöropati ile başvuran bireylerin %10 ila %20' sini yeni tanı T2DM'li hastalar oluşturmaktadır(37). Diyabetik hastaların yarısından fazlasında nöropati mevcut olup diyabetik periferik nöropati; ağrı, duyu kaybı, yürüme dengesizliği, ayak ülserleri ve amputasyonlar nedeniyle yaşam kalitesinde azalmaya neden olur(38). Bu komplikasyonların ortaya çıkması, görme ve nörolojik fonksiyon kaybına, aktivite ve bilişte bozulmaya, yaşam kalitesinin düşmesine, sınırlı istihdam ve üretkenliğe, hastalar ve toplum için artan maliyetlere, geri dönüşü olmayan hasarlara ve hatta ölüme neden olabilir(39). Risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, diyabet süresi, kan şekeri kontrolü, boy ve kilo fazlalığı sayılabilir.

Diyabetik nöropatinin patogeneğinde hiperglisemi sonucu aktive olan ve çeşitli yollarla hücresel hasara neden olan reaktif oksijen radikalleri, glikasyon son ürünleri ve poliol rol oynar(40).

5 yıldan daha uzun süredir tip 1 diyabeti olan hastalar ve tip 2 diyabetli tüm hastalar, tıbbi geçmiş ve basit klinik testler kullanılarak yıllık olarak diyabetik periferik nöropati açısından değerlendirilmelidir(41). Semptomlar etkilenen duyu liflerine göre değişkenlik gösterir. Küçük liflerin tutulumu ile ağrı ve karıncalanma hissi oluşurken, geniş liflerin tutulumu ile uyuşma ve his kaybı ortaya çıkar. Periferik nöropati tanısında anamnez önemli bir yer tutarken duyu ve motor bulgular incelenir. Küçük lif fonksiyonu sıcak-soğuk hissi veya iğne batma hissi ile değerlendirilirken geniş lif fonksiyonu vibrasyon algılama ve 10 gr monofilaman testi yapılarak

değerlendirilir. Nöropatinin diğer nedenleri toksinler (alkol), nörotoksik ilaçlar (kemoterapötik), vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, maligniteler (multipl myelom, bronkojenik karsinom), enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati, kalıtsal nöropatiler olup tanıda göz önünde bulundurulmalıdır(18).

Otonom nöropatinin semptom ve bulguları anamnez ve fizik muayene esnasında dikkatle sorgulanmalı ve incelenmelidir. Diyabetik otonomik nöropatinin başlıca klinik belirtileri arasında hipogliseminin farkında olmama, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, kabızlık, ishal, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane ve artan veya azalan terleme yer almaktadır. Kardiyak otonom nöropati istirahat taşikardisi ve ortostatik hipotansiyona neden olur. Gastrointestinal nöropatiler, özofageal dismotilite, gastroparezi, kabızlık, diyare ve fekal inkontinans gibi belirtilere neden olur. Otonom nöropati ayrıca cinsel işlev bozukluğu ve mesane işlev bozukluğunda dahil genitoüriner bozukluklara neden olabilir(18).

Glisemik kontrolün sağlanması tip 1 diyabetli hastalarda nöropati gelişimini önlemek veya geciktirmek, tip 2 diyabetli hastalarda nöropatinin ilerlemesini yavaşlatmak için önemlidir. Diyabetik periferik nöropati ile ilişkili ağrıyı ve otonomik nöropati semptomlarını azaltmak hastalarda yaşam kalitesini ciddi manada iyileştirir. Diyabette nöropatik ağrı için farmakolojik tedavi olarak antidepresan (duloksetin), antikonvülzan (pregabalin ve gabapentin) ve opioid analjezik ilaçlar tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılmalıdır(18). Alfa-lipoik asid (ALA), antioksidan etkisi ile oksidatif stresi azaltır, altta yatan patolojiyi iyileştirir ve ağrıyı azaltır. Yapılan bir çalışmada hafif ve orta derecede diyabetik nöropatisi olan hastaların ALA ile dört yıllık tedavileri sonucunda klinik olarak anlamlı iyileşme ve nöropatik bozuklukların ilerlemesinin önlendiği gözlemlenmiştir(42).

2.2 D Vitamini

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu steroid yapıda bir hormondur. İnsanlar D vitaminini ya güneş ışığına maruz kalarak ya da diyet ve gıda takviyelerinden alırlar. D vitamininin; D3 vitamini (kolekalsiferol) ve D2 vitamini (ergokalsiferol) olmak üzere iki formu vardır. D3 vitamini deride endojen olarak sentezlenir. Ayrıca balık yağında ve morina karaciğeri yağında yüksek oranda bulunur. D2 vitamini ergosterolden sentezlenir. Maya ve mantarlarda bulunur. 290–315 nm dalga boyunda UVB' ye maruz kalma D3 vitamininin deride sentezini sağlar. D3 vitamini oluştuktan sonra kutanöz dokudan çıkar ve dolaşıma girer. D vitamini dolaşıma girdikten sonra, taşıma için D vitamini

bağlayıcı proteine zayıf bir şekilde bağlanır ve yağ dokusunda depolanır. Karaciğerde 25-hidroksilaz (CYP2R1) tarafından 25-hidroksi vitamin D'ye metabolize edilir. 25-hidroksi vitamin D daha sonra böbreklerde 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) tarafından aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüştürülür. Aktif D vitamini hücre içi nükleer vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirir. Aktif D vitamini paratiroid hormonunun ekspresyonunu ve üretimini baskılayarak renal 1 α -hidroksilazı inhibe eder. D vitamini ve metabolitleri 24-Hidroksilaz ile inaktif edilir ve safra yoluyla atılır(3).

2.2.1 D Vitamininin Kalsiyum, Fosfat ve Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkisi

D vitamini kalsemik ve fosfatemik etkilerini ince bağırsak, böbrekler ve kemikteki birkaç geni etkileyerek gösterir. VDR' nin aktif D vitamini ile aktivasyonu, bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini, renal tübülerden kalsiyum geri emilimini ve kemikten kalsiyum mobilizasyonunu sağlar. Aktif D vitamini iskeletteki osteokalsin ekspresyonunu sağlar. PTH ve aktif D vitamini osteoblast üzerindeki nükleer faktör kappa-B (RANK) ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünü eksprese etmesini sağlar ve RANKL monositik osteoklast öncü hücresi üzerindeki RANK ile etkileşir. RANKL, monositik osteoklast öncü hücresi üzerinde RANK ile etkileşerek onun diğer monositik hücrelerle birleşmesine neden olur. Bu birleşme olgun bir osteoklast oluşumunu sağlar. Osteoklastlar, kalsiyumun dolaşıma salınmasına yardımcı olmak için kemik yıkımına neden olur. Aktif D vitamini, PTH üretimini doğrudan inhibe ederek serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonunu fizyolojik bir aralıkta tutmaya yardımcı olur(3).

2.2.2 D Vitamininin Kalsemik Olmayan Etkileri

D vitamini çok sayıda kalsemik olmayan etkiye sahiptir. Bu etki cilt, iskelet kası, yağ dokusu, pankreas, bağışıklık hücreleri, damarlar, beyin, meme, birçok kanser hücresi ve plasenta dahil olmak üzere çoğu doku ve hücrede VDR' nin bulunmasından kaynaklanmaktadır. VDR' nin aktif D vitamini ile aktivasyonu, bu dokularda hem genomik hem de genomik olmayan etkileri ile çok sayıda biyolojik aktivasyona neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Örneğin, aktif D vitamininin keratinosit üzerinde antiproliferasyon etkisine, çeşitli kanser hücreleri üzerinde antitümörejenik ve antimetastatik aktiviteye, makrofajlar ve aktive edilmiş T ve B lenfositleri üzerinde immünomodülatör etkiye, iskelet kası fonksiyonu üzerinde etkilere ve kardiyo-metabolik hastalıklara karşı koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir(3, 5).

2.2.3 D Vitamini Eksikliği ve Tedavisi

D vitamini eksikliği, tüm yaş gruplarında önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında 1 milyar insanın D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir(4). Vücudun D vitamini durumunu gösteren en iyi parametre serum 25(OH)D

düzyeyidir. 25(OH)D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliğı olmamakla birlikte, kılavuzların çoğı 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(43).

D vitamini eksikliğıne; yetersiz alım ve emilim (besinlerle yetersiz alım, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, pankreas yetmezliğı), karaciğer hastalığı, bazı ilaçlar (fenitoin, ketokonazol, rifampisin), kronik böbrek hastalığı, hipoparatiroidi ve vitamin D bağımlı rikets hastalığı neden olmaktadır(3). D vitamini eksikliğı raşitizm, osteomalazi, osteoporoz, kırık ve kas güçsüzlüğüne neden olabilir(3).

Tedavide hedef, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 20-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D3 (kolekalsiferol) 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilmeli ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 20 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. 50.000 IU/hafta dozundan daha yüksek doz verilmemelidir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir(43).

2.3 Parathormon

2.3.1 Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum, iskelet mineralizasyonu, sinyal iletimi, sinir iletimi, kas kasılması ve kan pıhtılaşması gibi çok sayıda vücut fonksiyonunda kritik rol oynayan iki değerlikli bir katyondur. Normal toplam serum kalsiyum konsantrasyonu 8.8-10.4 mg/dL'dir. Serum kalsiyumu vücutta iyonize, proteine bağılı ve kompleks (sitrat, oksalat, karbonat ve fosfata bağılı) olarak üç biçimde bulunur(44).

Günlük ortalama kalsiyum alımı yaklaşık 1.000 mg' dır ve bunun 400 mg' ı ince bağırsaktan emilir. Yaklaşık 200 mg kadarı bağırsak salgıları ile atılır. Bu nedenle, net emilim 200 mg'dır. Kalan 800 mg ise dışkı ile atılır. Kemik ve ekstrasellüler sıvı arasında günde yaklaşık 500 mg kalsiyum değış tokuşu yapılır. Böbreklerden süzülen 10.000 mg kalsiyumun 9.800 mg'ı böbrek tübüllerinden geri emilir ve yaklaşık 200 mg'ı ince bağırsaktan emilen net miktara eşit olarak atılır(45).

Kalsiyum hemostazı üç sürece bağılıdır. Bunlar; bağırsaktan emilim, kemik döngüsü ve böbrekten geri emilimdir. Bu süreçlerin hormonal düzenleyicileri olan PTH, aktif D vitamini ve serum iyonize kalsiyumdur. Bu hormonal düzenleyiciler için reseptörler, sırasıyla; PTH reseptörü (PTHr), D vitamini reseptörü (VDR) ve kalsiyum algılayıcı reseptördür (CaSR)(44).

2.3.2 Paratiroid Hormonunun Sentezi, Salgısı, Metabolizması ve Etki Mekanizmaları

PTH, paratiroid bezlerinin ana hücreleri ve oksifil hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır. PTH sekresyonu, CaSR' a bağlanan hücre dışı kalsiyum tarafından negatif feedback ile düzenlenir(46). PTH karaciğer tarafından parçalanır ve böbrek tarafından vücuttan atılır(47). Hipokalsemi paratiroid hücre proliferasyonunu uyarıp toplam salgılama kapasitesini arttırırken, hiperkalsemi ise paratiroid atrofisine neden olur(48).

PTH sekresyonu, serum kalsiyum, fosfat ve kemik döngüsündeki değişikliklerle eşzamanlı olarak mevsimsel ve sirkadiyen dalgalanmalar sergiler. Ek olarak, saatte yedi atımdan oluşan, bazal PTH salınımının %30'unu oluşturan ve iyonize kalsiyumdaki değişikliklere karşı oldukça hassas olan bir ultradian ritim de mevcuttur(46).

PTH gen transkripsiyonu aktif D vitamini tarafından inhibe edilir. Kalsiyum metabolizması ile yakından ilişkili olan fosfat, PTH gen transkripsiyonunu modüle etmede rol oynar. PTH, aktif D vitamini ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) fosfatın regülasyonunda rol oynar. Dolaşımda bulunan fosfatın günler içindeki artışı osteositlerden FGF23 sekresyonunu sağlayarak fosfatüriye neden olur. Eş zamanlı olarak renal aktif D vitamini üretimi azalarak bağırsaktan fosfat ve kalsiyum emiliminin azalmasını sağlar. Fakat serumdaki fosfatın gün içerisindeki değişimi FGF23 artışına neden olmaz. Dolaşımdaki fosfat konsantrasyonları PTH sekresyonunu doğrudan etkilemez, ancak diyetle yüksek fosfor alımı kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak dolaylı yoldan PTH sekresyonuna neden olur. PTH ve aktif D vitamini hem kalsiyum hem de fosfor metabolizmasını düzenlerken, FGF23 sadece fosfat metabolizmasını düzenler(46, 48, 49).

PTH'nın temel görevi kalsiyumu normal aralıkta tutmaktır. Serum kalsiyumunda azalma olduğunda paratiroid bezlerinden PTH salgılanması uyarılır. Yanıt olarak böbrek tübülerinden kalsiyum geri emilimi artarken fosfor emilimi inhibe edilir. Hipokalsemi ve PTH böbrekte 25-hidroksivitamin D'nin aktif formu olan 1,25-hidroksivitamin D' ye hidroksilasyonunu uyarır. İnce bağırsakta aktif D vitamini kalsiyum ve fosfor geri emilimini arttırır. PTH kemik rezorpsiyonunu arttırarak kalsiyumun dolaşıma geçmesini sağlar. Dolaşımda bulunan kalsiyum istenilen seviyeye geldikten sonra PTH ve D vitamininin üretimi tekrar inhibe edilir(50).

2.3.3 Hiperparatiroidi

2.3.3.1 Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi (PHPT), hiperkalsemi ile yüksek PTH seviyeleri veya hiperkalsemi ile uyumsuz şekilde normal PTH seviyeleri ile karakterize olan yaygın bir endokrin bozukluktur. PHPT, bir veya daha fazla paratiroid bezinden aşırı PTH salgılanması

sonucu oluşur. PHPT' ye vakaların %80' nine tek bir paratiroid adenomu neden olurken, dört bez hiperplazisi %10-15' ini, çoklu adenomlar %5' ini ve paratiroid kanseri vakaların %1'inden azını oluşturur. PHPT'nin insidansı 100.000' de 0.4 ile 82 vaka arasında değişir. PHPT insidansı yaşla birlikte artar ve kadınlarda daha fazla görülür(51). Ailesel vakalar MEN1, MEN 2A, MEN4 ve hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu içinde tanımlanmaktadır(52).

PHPT'nin tüm formlarında, artan paratiroid hücre kütlesi ve/veya paratiroid hücreleri üzerindeki CaSR proteinlerinin sayısında azalma vardır. Bundan dolayı PTH' nin sentezi ve salgılanması üzerine etki eden serum kalsiyumu negatif geri bildirimi yeterince sağlayamaz. Sonuç olarak, PTH seviyelerini baskılamak için kalsiyum seviyesi yükselir(53).

2.3.3.2 Sekonder Hiperparatiroidi

Sekonder hiperparatiroidi serum kalsiyumunun düşmesine sekonder parathormon sentezinin artmasıyla oluşan klinik bir tablodur. Hipokalsemi, D vitamini eksikliği ve kronik böbrek hastalığı başlıca nedenleridir.

Uzun süreli düşük serum kalsiyum seviyeleri PTH sekresyonunu tetikleyerek paratiroid hücre proliferasyonuna ve hiperplaziye yol açar. KBH' nın ilerlemesiyle birlikte PTH seviyeleri artmaya başlar.

2.3.3.3 Tersiyer Hiperparatiroidi

Sekonder hiperparatiroidizmde paratiroid hiperplazisi paternleri; diffüz hiperplazi, diffüz hiperplazide erken nodülerite, nodüler hiperplazi ve tek nodüler bez olarak dört kategoriye ayrılır(54). Sekonder hiperparatiroidizm başlangıcında yani diffüz hiperplazi aşamasındayken aktif D vitamini ajanları, kalsimimetikler ve fosfor düşürücü tedavilerle etkili bir şekilde PTH seviyesinde düşüş sağlanır. Fakat bu süreç iyi yönetilmezse paratiroid bezinde nodüler hiperplazi gelişir ve D vitamini ile kalsiyum algılayan reseptörlerin ekspresyonunun azalması nedeniyle tıbbi tedavilere dirençli hale gelebilir(55). KBH'nın böbrek nakli ile düzeltilmesinden sonra, normal aralığa gelen hatta yükselmiş olan serum kalsiyum seviyesine rağmen hipertrofiye paratiroid dokusu tarafından aşırı miktarda PTH sentezlenmeye devam eder. Bu tabloya tersiyer hiperparatiroidizm denir(56).

3 GEREÇ ve YÖNTEM

“Diabetes Mellituslu Hastalarda D Vitamini ve Parathormon Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlarla İlişkisi” isimli çalışma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan 14/10/2022 tarihli ve 03 sayılı oturumunda alınan 03/3 no’lu karar ile izin alındı.

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamıza Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları ile diyabet polikliniklerine son 1 yıl içinde başvurmuş 18 yaş üzeri diabetes mellitus tanısı olan ve D vitamini ile parathormon ölçümü yapılmış 510 hasta dahil edildi.

Son dönem böbrek hastalığı bulunan hastalar, primer ve tersiyer hiperparatiroidisi olan hastalar, hipoparatiroidisi olan hastalar ileri karaciğer yetmezliği olan hastalar, gebelik ve laktasyon döneminde olan hastalar, D vitamini ölçümünü etkileyecek ilaç ve besin takviyesi kullanan hastalar, fundus muayenesini etkileyecek göz hastalığı olan hastalar, diyabetin akut komplikasyonları görülen hastalar ve tiroid hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Antropometrik Değerlendirme ve Laboratuvar Ölçümleri

Hastaların tıbbi endikasyon dahilinde ilgili kliniklerde alınmış hasta anamnezi ve ilaç kullanımı, yapılmış antropometrik ölçümleri, kaydedilmiş fizik muayene bulguları (sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri), laboratuvar sonuçları ve ilgili bölümlere (nöroloji ve göz hastalıkları) konsülte edilerek değerlendirilmiş polinöropati ve retinopati verilerini kullanarak çalışma yapıldı.

Hastaların tansiyon ölçümü, öncesinde 10 dakika dinlendirildikten sonra standart erişkin sfingomanometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bel çevresi ölçümü hastalar ayakta iken mezura yere paralel olacak şekilde tam bir tur sarılarak spina iliaca anterior superior ile 12. kostayı birleştiren hattın tam orta hizasından ölçülmüştür ve santimetre cinsinden kaydedilmiştir. Kalça çevresi ölçümü ayaklar omuz genişliğinde olacak şekilde açıldıktan sonra yandan bakıldığında kalçanın en geniş olduğu yerden mezura yere paralel olacak şekilde tam bir tur sarılarak ölçülmüştür ve santimetre cinsinden kaydedilmiştir.

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

Bu hastalarda merkezimizde bakılan rutin biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Bu parametreler açlık kan glukozu (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter Inc. kitleri ile

LH 2000 analizör, Lismeehan, O'Callaghan's Mills İrlanda), glikolize hemoglobin (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, Adams A1c HA-8160, Arkray Japonya), serum üre, kreatinin düzeyi, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, lipid profili (Oksidasyon bazlı teknik, Beckman Coulter AU 2700 plus, Missima, Japonya), tiroid stimulan hormon, parathormon (Kemilüminesans çalışması, immünassay sistemi, Centaur XP, Siemens Healthcare, Almanya), Serum D vitamini, (Agilent Technologies 6460 Triple Quad LC/MS cihazında, HPLC (high-performance liquid chromatography) ve MS (Kütle spektrometrisi) yöntemiyle) olup, hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

D vitamini < 10 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 kategorize edildi.

Parathormon düzeyi <88 pg/mL olması normal, $\geq 88 \text{ pg/mL}$ olması hiperparatiroidi olarak tanımlandı.

3.3 Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Başvuran hastalarda yıllık kontrol nedeni ile diyabetik nefropati, retinopati, nöropati varlığı araştırıldı. Diyabetik nefropati, spot idrarda bakılan mikroalbimin/kreatinin oranının $\geq 30 \text{ mg/g}$ olması olarak tanımlandı.

Diyabetik nöropati, duyuşsal 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 tanımlanmıştır. EMG işlemi MEDELEC marka Synergy (UK, London) model EMG cihazı ile yapılmıştır ve bir nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Diyabetik retinopati bir göz doktoru tarafından gerçekleştirilen fundoskopi bulgularına dayanarak teşhis edildi. Proliferatif olmayan retinopati veya proliferatif retinopati, diyabetik retinopati olarak tanımlanmıştır.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 19 paket programında yapıldı (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median ve çeyrekler arası aralık [inter quartile range (IQR)], nominal değişkenler ise frekans ve (%) olarak gösterildi.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği T testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi; grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi

testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler değerlendirilirken, normal dağılım varsayımı sağlandığında Pearson Korelasyon katsayısı, sağlanmadığı durumda ise Spearman korelasyon katsayısı kullanılacaktır.

Mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili değişkenleri tanımlamak için ikili lojistik regresyon analizi de yapıldı.

Sonuçlar için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4 BULGULAR

Çalışmamıza Diabetes Mellitus (DM) tanısı olan 510 hasta alınmıştır. Bu hastaların 256'sı (%50.1) kadın, 254'ü (%49.9) erkek olup yaş ortalaması 56.7 ± 13.19 yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların ortalama HbA1c değeri 9.3 ± 6.6 , ortalama diyabet süresi 9.8 ± 7.6 yıl ve ortalama beden kütle indeksi 30.1 ± 5.5 kg/m² olarak tespit edilmiştir. Nefropati, nöropati ve retinopati sırasıyla hastaların %40, %33.1 ve % 12'sinde mevcuttur.

Ortalama 25OHD 12.3 ± 8.7 ng/mL ve ortalama PTH 59.2 ± 33.6 pg/mL olarak saptandı. 231 (%45.3) hastada D vitamini eksikliği (<10 ng/mL) ve 220 (%43.2) hastada D vitamini yetersizliği ($10 \leq$ ve <20 ng/mL) mevcutken 59 (%11.5) hastada D vitamini yeterli düzeyde saptandı. ($20 \leq$ ng/mL) 438 (%85.9) hastanın PTH düzeyi < 88 pg/mL iken 72 (%14.1) hastanın PTH düzeyi ≥ 88 pg/mL idi.

Tablo 4-1.'de D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik, yetersiz ve yeterli olan gruplardaki hasta verileri sunulmuştur.

Tablo 4-1. D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik, yetersiz ve yeterli olan gruplardaki hasta verileri

Parametreler	Grup-1 D Vitamini Eksik Hastalar n:231 (%45.3)	Grup-2 D Vitamini Yetersiz Hastalar n:220 (%43.2)	Grup-3 D Vitamini Yeterli Hastalar n:59 (%11.5)	p Değeri	Gruplar
					arası p
					Değeri
					1-2 2-3 1-3
Cins (kadın/erkek)*	121/110	100/120	35/24	0.112	
Yaş (yıl)**	59.00(50.00-67.00)	58.00(49.25-66.00)	57.00(52.00-64.00)	0.645	0.469 0.781 0.419
Diyabet yaşı (yıl)**	10.00 (5.00-15.00)	10.00 (5.00-14.00)	8.00 (3.00-15.00)	0.888	0.879 0.659 0.657
Beden kütle indeksi (kg/m ²)**	29.40 (26.51-33.30)	29.52 (26.05-33.33)	30.29 (25.81-33.56)	0.880	0.634 0.994 0.754
Bel-kalça oranı**	0.94(0.90-0.99)	0.94(0.89-1)	0.91(0.87-0.95)	0.003	0.971 0.002 0.001
Sistolik kan basıncı (mm Hg)**	130.00 (120.00-140.00)	130.00 (120.00-140.00)	130.00 (120.00-140.00)	0.578	0.352 0.853 0.462
Diastolik kan basıncı (mm Hg)**	80.00 (80.00-90.00)	80.00 (80.00-90.00)	80.00 (80.00-90.00)	0.571	0.295 0.664 0.784
Kreatinin (mg/dL)**	0.85(0.75-0.96)	0.86(0.75-0.96)	0.85(0.75-0.95)	0.933	0.715 0.863 0.936
GFR (CKD*EPI) (ml/dk/1.73 m ²)**	87.00 (75.01-100.00)	91.00 (76.25-99.00)	85.00 (75.93-93.00)	0.184	0.338 0.061 0.283
TSH (mIU / L)**	1.78(1.12-2.51)	1.55(1.10-2.34)	2.21(1.15-3.23)	0.256	0.391 0.131 0.225
PTH (pg/mL)**	57.70(42.00-88.10)	49.00 (37.00-65.30)	35.30(31.20-49.10)	<0.001	<0.001 <0.001 <0.001
D Vitamini(ng/mL)**	6.80(4.80-8.40)	12.80(11.40-15.60)	26.60(22.80-32.00)	<0.001	<0.001 <0.001 <0.001
Trigliserid (mg/dL)**	165.00(113.00-242.00)	152.00 (105.25-234.75)	173.00 (105.00-236.00)	0.386	0.173 0.750 0.547
HDL-Kolesterol (mg/dL)*	45.00 (40.00-54.00)	45.00 (41.00-54.00)	50.00 (42.00-56.00)	0.104	0.494 0.084 0.037
Glukoz (mg/dL)**	183.00 (129.00-267.00)	174.00 (126.50-260.50)	133.00 (113.00-218.00)	0.010	0.371 0.009 0.004
HbA1C (%)**	9(7.2-11.1)	8.8(7.4-10.575)	7.6(6.3-9.3)	0.001	0.432 0.001 <0.001
Mikroalbümin/Kreatinin (mg/g)**	25.95(8.81-70.06)	16.54(6.61-61.59)	12.02(5.54-27.65)	0.005	0.131 0.026 0.001
Total Kolesterol (mg/dL)***	203.47±48.67	201.91±43.55	202.19±39.39	0.933	
LDL (mg/dL)***	139.10±37.17	136.49±33.25	134.19±32.44	0.551	
*Ki-Kare testi kullanılmıştır. **Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortanca (25%-75%) olarak verilmiştir. ***One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortalama ± ss olarak verilmiştir. GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, TSH: Tiroid Stimülant Hormon, PTH: Parathormon, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HbA1C: Glükolize Hemoglobulin, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein					

Çalışmaya alınan tüm hastalar D vitamini seviyesine göre 3 gruba ayrıldığında bel kalça oranı, glukoz, HbA1C, albüminüri düzeyleri açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken bel kalça oranı (BKO), glukoz seviyesi, HbA1C ve albüminüri açısından ikinci ile üçüncü grup arasında, bel kalça oranı, HDL, glukoz seviyesi, HbA1C ve albüminüri açısından birinci ile üçüncü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

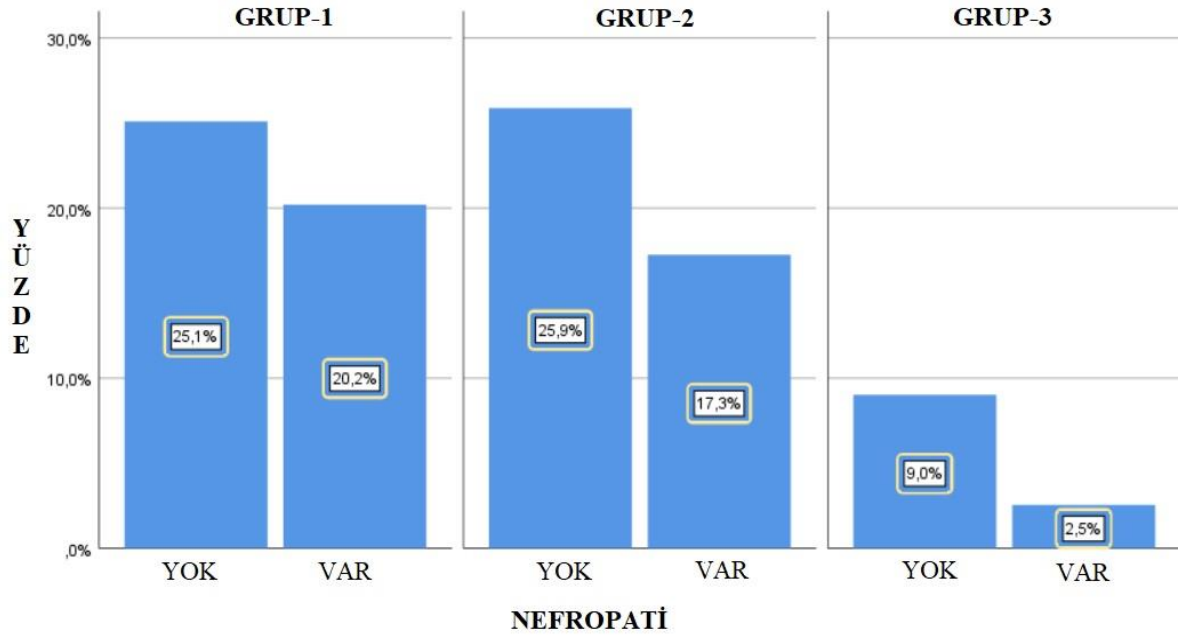
Tablo 4-2.' de D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik, yetersiz ve yeterli olan grupların diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile olan ilişkisine bakılmıştır.

Tablo 4-2. D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik, yetersiz ve yeterli olan grupların diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkisi

Parametreler	Grup-1 D Vitamini Eksik Hastalar n:231 (%45.3)	Grup-2 D Vitamini Yetersiz Hastalar n:220 (%43.2)	Grup-3 D Vitamini Yeterli Hastalar n:59 (%11.5)	<i>p</i> değeri
Nefropati (olan/olmayan)	%44.6 / %55.4	%40 / %60	%22 / %78	0.007
Retinopati (olan/olmayan)	%16 / %84	%8.6 / %91.4	%8.5 / %91.5	0.037
Nöropati (olan/olmayan)	%34.2 / %65.8	%29.5 / %70.5	%42.4 / %57.6	0.160
Ki kare testi kullanılmıştır.				

Hastalar mikrovasküler komplikasyonların görülmesi açısından D vitamini düzeyi dikkate alınarak 3 gruba ayrıldığında nefropati ve retinopati yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark varken; nöropati yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

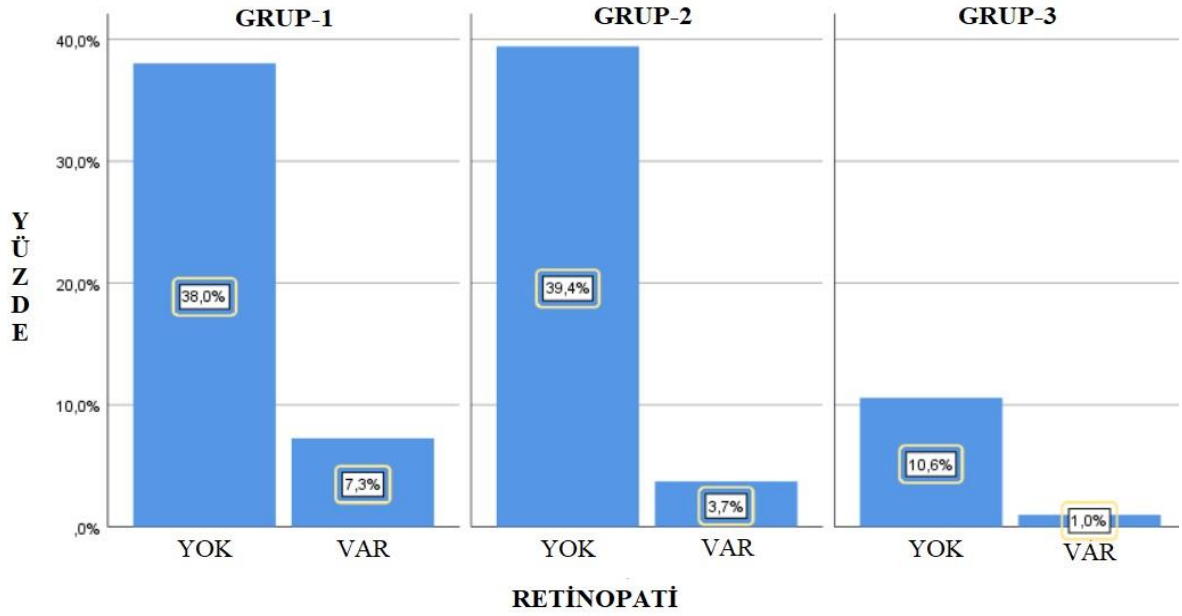
Şekil 4-1.' de Nefropatisi olan ve olmayan hastaların D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik olanlar (Grup-1), D vitamini yetersiz olanlar (Grup-2) ve D vitamini yeterli olanlar (Grup-3) gruplarındaki oranları gösterilmiştir.



Şekil 4-1. Hastalarda D Vitamini Düzeyine Göre Nefropati Görülme Oranı

Çalışmaya alınan tüm hastaların %20.2' si Grup-1' de nefropatisi olanları, %17.3' ü Grup-2' de nefropatisi olanları, %2.5'i Grup-3' te nefropatisi olanları oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların %25.1' i Grup-1' de nefropatisi olmayanları, %25.9' u Grup-2' de nefropatisi olmayanları, %9' u Grup-3 te nefropatisi olmayanları oluşturmaktadır.

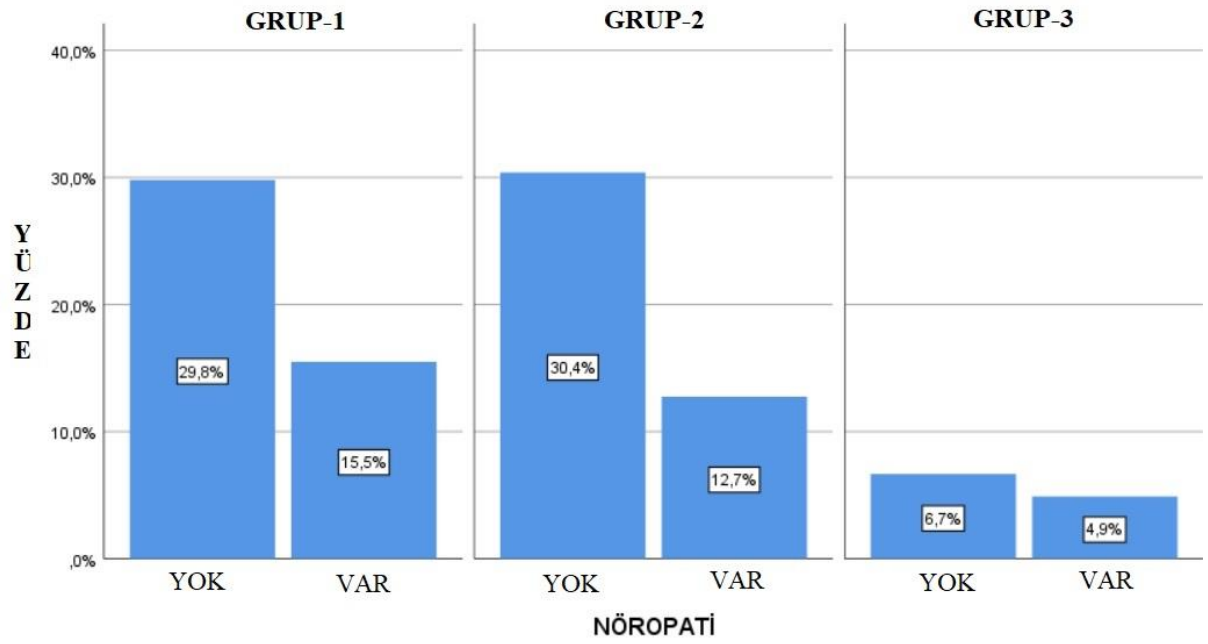
Şekil 4-2.' de retinopatisi olan ve olmayan hastaların D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik olanlar (Grup-1), D vitamini yetersiz olanlar (Grup-2) ve D vitamini yeterli olanlar (Grup-3) gruplarındaki oranları gösterilmiştir.



Şekil 4-2. Hastalarda D Vitamini Düzeyine Göre Retinopati Görülme Oranı

Çalışmaya alınan tüm hastaların %7.3' ü Grup-1' de retinopatisi olanları, %3.7' si Grup-2' de retinopatisi olanları, %1' i Grup-3' te retinopatisi olanları oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların %38' i Grup-1' de retinopatisi olmayanları, %39.4' ü Grup-2' de retinopatisi olmayanları, %10.6' sı Grup-3 te retinopatisi olmayanları oluşturmaktadır.

Şekil 4-3.'te nöropatisi olan ve olmayan hastaların D vitamini düzeyine göre D vitamini eksik olanlar (Grup-1), D vitamini yetersiz olanlar (Grup-2) ve D vitamini yeterli olanlar (Grup-3) gruplarındaki oranları gösterilmiştir.



Şekil 4-3. Hastalarda D Vitamini Düzeyine Göre Nöropati Görülme Oranı

Çalışmaya alınan tüm hastaların %15.5' i Grup-1' de nöropatisi olanları, %12.7' si Grup-2' de nöropatisi olanları, %4.9' u Grup-3' te nöropatisi olanları oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların %29.8' i Grup-1' de nöropatisi olmayanları, %30.4' ü Grup-2' de nöropatisi olmayanları, %6.7' si Grup-3 te nöropatisi olmayanları oluşturmaktadır.

Tablo 4-3.'te PTH düzeyine göre PTH değeri normal olan ve yüksen olan gruplardaki hasta verileri sunulmuştur.

Tablo 4-3. Parathormon düzeyine göre parathormon değeri normal olan ve yüksek olan gruplardaki hasta verileri

Parametreler	Grup-1 Parathormon Düzeyi Normal Olan (<88 pg/mL) Hastalar n:438 (%85.9)	Grup-2 Parathormon Düzeyi Yüksek Olan (≥88 pg/mL) Hastalar n:72 (%14.1)	p değeri
Cins (kadın/erkek)*	213/225	43/29	0.081
Yaş (yıl)**	58(50-65)	62(49.25-70.5)	0.088
Diyabet yaşı (yıl)**	10(5-15)	6(2-12)	0.008
Beden kütle indeksi (kg/m ²)**	29.30 (26.15-33.17)	31.63 (28.12-33.72)	0.014
Bel-kalça oranı**	0.94 (0.88-0.99)	0.94 (0.91-0.97)	0.284
Sistolik kan basıncı (mm Hg)**	130(120-140)	130(120-140)	0.181
Diastolik kan basıncı (mm Hg)**	80(80-90)	80(80-90)	0.041
Kreatinin (mg/dL)**	0.84(0.75-0.94)	0.93(0.7425-1.06)	0.013
GFR (CKD*EPI) (ml/dk/1.73 m ²)**	89.91(77.98-99.00)	81.00(64.00-99.75)	0.008
TSH (mIU / L)**	1.67(1.12-2.47)	1.83(1.04-2.88)	0.487
PTH (pg/mL)**	47.30(35.37-61.70)	108.35(94.10-132.85)	<0.001
D Vitamini(ng/mL)**	11.25(8.10-15.62)	6.95(3.85-8.90)	<0.001
Trigliserid (mg/dL)**	160.00(106.00-241.25)	154.00(120.00-212.00)	0.862
HDL-Kolesterol (mg/dL)**	45.50(40.00-54.00)	45.50(42.00-54.00)	0.824
Glukoz (mg/dL)**	174.00(125.00-262.25)	174.00(128.25-255.00)	0.794
HbA1C (%)**	8.80(7.20-10.60)	8.65(7.20-10.65)	0.883
Mikroalbumin/Kreatinin (mg/g)**	17.22 (6.48-56.85)	32.51 (12.30-82.74)	0.003
Total Kolesterol (mg/dL)***	203.32±45.31	198.57±46.25	0.411
LDL (mg/dL)***	137.54±34.44	136.56±38.29	0.824

*Ki-Kare testi kullanılmıştır.

**Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortanca (25%-75%) olarak verilmiştir.

*** T-testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortalama ± ss olarak verilmiştir.

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, PTH: Parathormon, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HbA1C: Glikolize Hemogloblin, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Çalışmaya alınan tüm hastalar PTH düzeyine göre PTH düzeyi normal olanlar ve yüksek olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu 2 grup arasında diyabet yaşı, beden kütle indeksi, diyastolik kan basıncı, kreatinin, GFR, PTH, D vitamini ve albüminüri parametreleri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

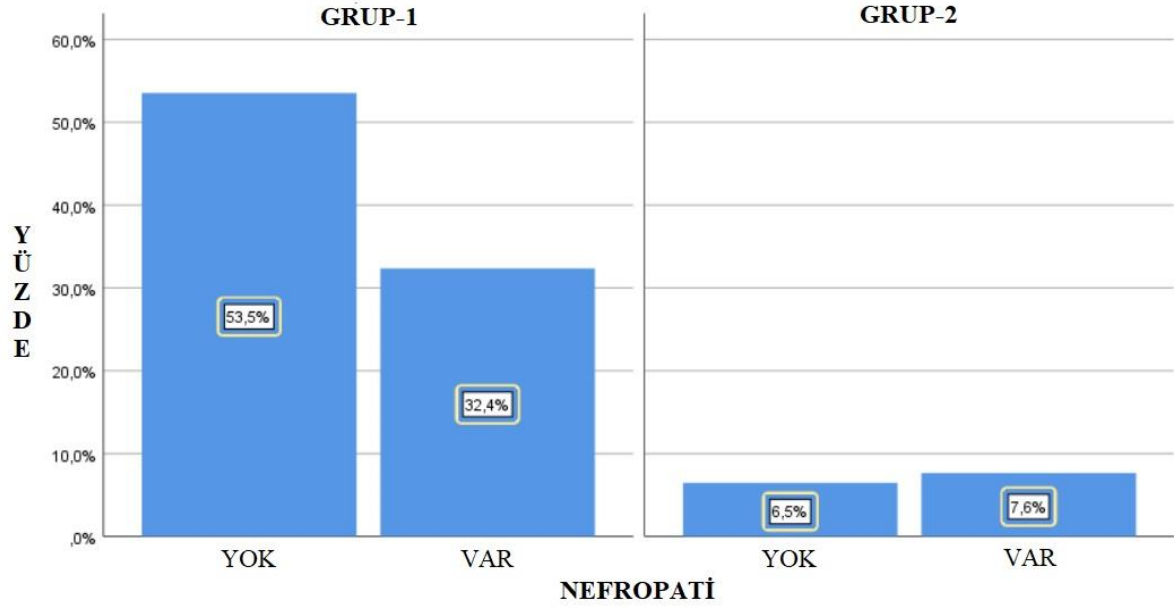
Tablo 4-4.' te PTH düzeyine göre PTH değeri normal olan ve yüksen olan grupların diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile olan ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4-4. Parathormon düzeyine grupların diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkisi

Parametreler	Grup-1 Parathormon Düzeyi Normal (<88 pg/mL) Olan Hastalar n:438 (%85.9)	Grup-2 Parathormon Düzeyi Yüksek Olan (≥88 pg/mL) Hastalar n:72 (%14.1)	p değeri
Nefropati (olan/olmayan)	%37.7 / %62.3	%54.2 / %45.8	0.008
Retinopati (olan/olmayan)	%11.2 / %88.8	%16.7 / %83.3	0.184
Nöropati (olan/olmayan)	%32.4 / %67.6	%37.5 / %62.5	0.160
Ki-Kare testi kullanılmıştır.			

Çalışmaya alınan tüm hastalar PTH düzeyine göre PTH düzeyi normal olanlar ve yüksek olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu 2 grup arasında nefropati yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark varken; retinopati ve nöropati açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

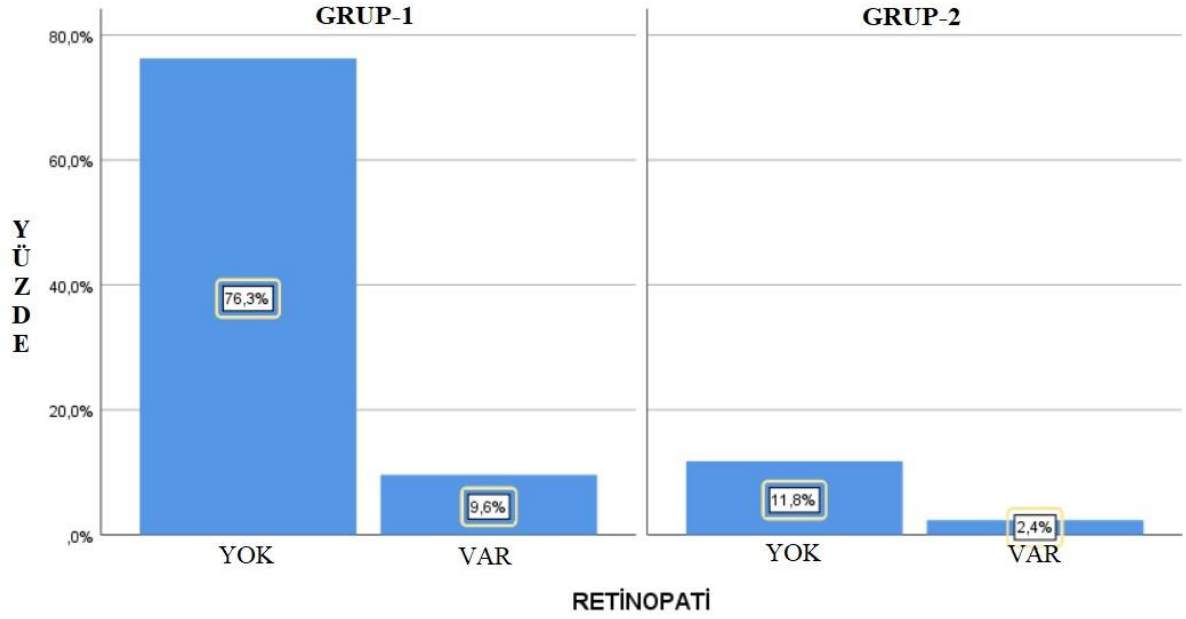
Şekil 4-4.' te nefropatisi olan ve olmayan hastaların PTH düzeyine göre PTH değeri (Grup-1)<88 pg/mL ve (Grup-2)≥88 pg/mL olan gruplardaki oranları gösterilmiştir.



Şekil 4-4. Hastalarda PTH Düzeyine Göre Nefropati Görülme Oranı

Çalışmaya alınan tüm hastaların %32.4' ü Grup-1' de nefropatisi olanları, %7.6' sı Grup-2' de nefropatisi olanları oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların %53.5' i Grup-1' de nefropatisi olmayanları, %6.5' i Grup-2' de nefropatisi olmayanları oluşturmaktadır.

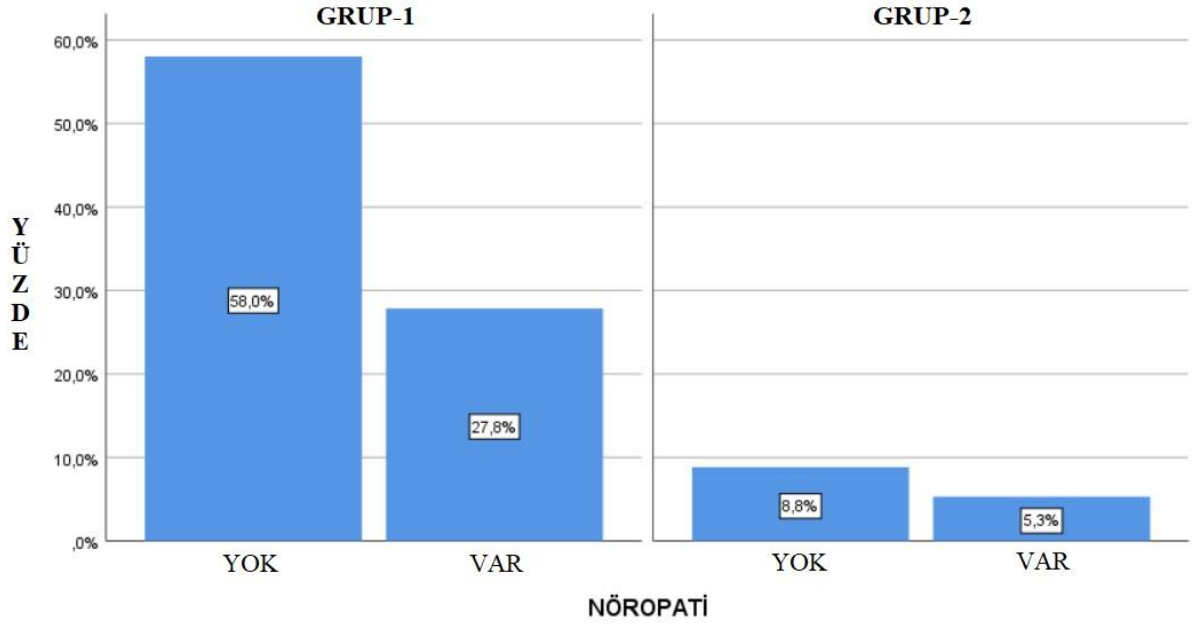
Şekil 4-5.'te retinopatisi olan ve olmayan hastaların PTH düzeyine göre PTH değeri (Grup-1) normal ve (Grup-2) yüksek olan gruplardaki oranları gösterilmiştir.



Şekil 4-5. Hastalarda PTH Düzeyine Göre Retinopati Görülme Oranı

Çalışmaya alınan tüm hastaların %9.6' sı Grup-1' de retinopatisi olanları, %2.4' ü Grup-2' de retinopatisi olanları oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların %76.3' ü Grup-1' de retinopatisi olmayanları, %11.8' i Grup-2' de retinopatisi olmayanları oluşturmaktadır.

Şekil 4-6.' da retinopatisi olan ve olmayan hastaların PTH düzeyine göre PTH değeri (Grup-1) normal ve (Grup-2) yüksek olan gruplardaki oranları gösterilmiştir.



Şekil 4-6. Hastalarda PTH Düzeyine Göre Nöropati Görülme Oranı

Çalışmaya alınan tüm hastaların %27.8'i Grup-1' de nöropatisi olanları, %5.3' ü Grup-2' de nöropatisi olanları oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların %58' i Grup-1' de nöropatisi olmayanları, %8.8' i Grup-2' de nöropatisi olmayanları oluşturmaktadır.

Tablo 4-5.'te nefropatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri sunulmuştur.

Tablo 4-5. Nefropatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri

Parametreler	Grup-1 Nefropatisi olmayan hastalar n:306 (%60)	Grup-2 Nefropatisi olan hastalar n:204 (%40)	p değeri
Cins (kadın/erkek)*	152/154	104/100	0.772
Yaş (yıl)**	56(49-64)	61(51-68)	0.001
Diyabet yaşı (yıl)**	8(3-13)	10(5.25-15)	0.009
Beden kütle indeksi (kg/m ²)**	29.61 (26.41-33.67)	29.39 (26.31-33.05)	0.622
Bel-kalça oranı**	0.94(0.88-0.98)	0.94 (0.90-0.99)	0.025
Sistolik kan basıncı (mm Hg)**	130(120-140)	130(120-150)	<0.001
Diastolik kan basıncı (mm Hg)**	80(70-90)	80(80-90)	<0.001
Kreatinin (mg/dL)**	0.85(0.77-0.94)	0.85(0.73-0.98)	0.880
GFR (CKD*EPI) (ml/dk/1.73 m ²)**	90.00(77.00-99.25)	86.85(73.00-98.00)	0.064
TSH (mIU / L)**	1.76(1.12-2.65)	1.59(1.06-2.45)	0.285
PTH (pg/mL)**	49.95(36.82-67.22)	55.05(37.70-76.97)	0.05
D Vitamini(ng/mL)**	11.05(7.70-15.62)	9.75(6.60-13.60)	0.004
Trigliserid (mg/dL)**	156.00(104.50-234.25)	164.00(114.25-247.75)	0.128
HDL-Kolesterol (mg/dL)**	46(41-54)	45(40-54)	0.071
Glukoz (mg/dL)**	149.50(117.00-229.75)	206.00(144.00-302.75)	<0.001
HbA1C (%)**	8.1(6.8-9.7)	9.5(7.9-11.6)	<0.001
Mikroalbumin/Kreatinin (mg/g)**	8.73 (4.77-15.20)	75.20 (48.80-211.97)	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)***	203.19±41.26	201.85±51.15	0.736
LDL (mg/dL)***	137.83±33.12	136.76±37.65	0.745
*Ki-Kare testi kullanılmıştır. **Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortanca (25%-75%) olarak verilmiştir. *** T-testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortalama ± ss olarak verilmiştir. GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, PTH: Parathormon, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HbA1C: Glikolize Hemoglobin, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein			

Çalışmamıza dahil edilen hastalar nefropatisi olmayanlar (Grup-1) ve nefropatisi olanlar (Grup-2) olarak 2 gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, diyabet yaşı, beden kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, D vitamini, glukoz, HbA1C ve albuminüri parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 4-6.'da retinopatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri sunulmuştur.

Tablo 4-6. Retinopatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri

Parametreler	Grup-1 Retinopatisi olmayan hastalar n:449 (%88)	Grup-2 Retinopatisi olan hastalar n:61 (%12)	p değeri
Cins (kadın/erkek)*	213/236	43/18	0.001
Yaş (yıl)**	58(49-66)	61(53-68.5)	0.019
Diyabet yaşı (yıl)**	8(4-12)	15(12-23)	<0.001
Beden kitle indeksi (kg/m ²)**	29.53 (26.54-33.31)	29.40 (25.70-33.66)	0.757
Bel-kalça oranı**	0.94(0.89-0.99)	0.94 (0.90-1.00)	0.621
Sistolik kan basıncı (mm Hg)**	130(120-140)	130(120-140)	0.305
Diastolik kan basıncı (mm Hg)**	80(80-90)	80(70-90)	0.988
Kreatinin (mg/dL)**	0.85(0.74-0.95)	0.91(0.78-1.055)	0.034
GFR (CKD*EPI) (ml/dk/1.73 m ²)**	90(78-100)	76(63.5-91)	<0.001
TSH (mIU /L)**	1.70(1.12-2.57)	1.53(1.00-2.60)	0.746
PTH (pg/mL)**	51.10(37.70-69.00)	51.00(32.95-80.20)	0.861
D Vitamini(ng/mL)**	10.80(7.30-15.20)	8.30(6.90-11.45)	0.007
Trigliserid (mg/dL)**	156.00(106.50-241.00)	172.00(113.50-236.00)	0.688
HDL-Kolesterol (mg/dL)**	45.0(40.0-54.0)	46.0(41.5-56.0)	0.401
Glukoz (mg/dL)**	168.0(124.0-250.5)	234.0(151.0-325.0)	<0.001
HbA1C (%)**	8.60(7.00-10.50)	9.60(8.55-12.80)	<0.001
Mikroalbumin/Kreatinin (mg/g)**	15.28 (6.47-53.61)	61.68 (22.90-208.96)	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)***	202.17±45.10	206.21±48.00	0.230
LDL (mg/dL)***	137.11±34.94	139.54±35.38	0.521
*Ki-Kare testi kullanılmıştır. **Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortanca (25%-75%) olarak verilmiştir. *** T-testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortalama ± ss olarak verilmiştir. GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, PTH: Parathormon, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HbA1C: Glikolize Hemogloblin, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein			

Çalışmamıza dahil edilen hastalar retinopatisi olmayanlar (Grup-1) ve retinopatisi olanlar (Grup-2) olarak 2 gruba ayrıldığında gruplar arasında cinsiyet, yaş, diyabet yaşı, kreatinin, GFR, D vitamini, glukoz, HbA1C ve albüminüri parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 4-7.'de nöropatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri sunulmuştur.

Tablo 4-7. Nöropatisi olan ve olmayan gruplardaki hasta verileri

Parametreler	Grup-1 Nöropatisi olmayan hastalar n:341 (%66.8)	Grup-2 Nöropatisi olan hastalar n:169 (%33.1)	p değeri
Cins (kadın/erkek)*	171/170	85/84	0.975
Yaş (yıl)**	56(48-63)	62(54-69)	<0.001
Diyabet yaşı (yıl)**	8(3.5-12)	11(6-16)	<0.001
Beden kitle indeksi (kg/m ²)**	28.73 (26.07-32.85)	30.86 (27.06-34.27)	0.001
Bel-kalça oranı**	0.94 (0.89-0.98)	0.94 (0.89-1.00)	0.219
Sistolik kan basıncı (mm Hg)**	130(120-140)	130(120-150)	0.011
Diastolik kan basıncı (mm Hg)**	80(80-90)	80(80-90)	0.010
Kreatinin (mg/dL)**	0.84(0.74-0.94)	0.88(0.77-1.01)	0.037
GFR (CKD*EPI) (ml/dk/1.73 m ²)**	91(79-101)	83(69-93.5)	<0.001
TSH (mIU /L)**	1.72(1.15-2.61)	1.58(1.03-2.47)	0.499
PTH (pg/mL)**	50.80(37.45-70.40)	51.40(36.70-71.25)	0.898
D Vitamini(ng/mL)**	10.50(7.25-14.60)	10.60(6.95-13.85)	0.841
Trigliserid (mg/dL)**	156.00(105.50-235.50)	172.00(113.00-248.50)	0.242
Total Kolesterol (mg/dL)**	198.00(170.00-228.50)	206.00(176.00-233.50)	0.250
HDL-Kolesterol (mg/dL)**	45(41-54)	46(40-55)	0.862
Glukoz (mg/dL)**	171.00(126.50-259.50)	182.00(123.00-261.50)	0.904
HbA1C (%)**	8.60(7.05-10.55)	9.10(7.45-10.75)	0.062
Mikroalbumin/Kreatinin (mg/g)**	15.97 (6.48-48.23)	28.57 (10.22-99.28)	<0.001
LDL (mg/dL)*** Ortalama±ss	136.83±34.76	138.57±35.47	0.787
*Ki-Kare testi kullanılmıştır. **Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortanca (25%-75%) olarak verilmiştir. *** T-testi kullanılmıştır. Tanımlayıcılar ortalama ± ss olarak verilmiştir. GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, PTH: Parathormon, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HbA1C: Glikolize Hemogloblin, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein			

Çalışmamıza dahil edilen hastalar nöropatisi olmayanlar (Grup-1) ve nöropatisi olanlar (Grup-2) olarak 2 gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, diyabet yaşı, BKİ, SKB, DKB, kreatinin, GFR ve mikroalbumin/kreatinin parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark varken; cinsiyet, TSH, PTH, D vitamini, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL glukoz ve HbA1C parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-8’de nefropati ile ilişkili değişkenleri tanımlamak için yapılan ikili lojistik regresyon analizinin verileri sunulmuştur.

Tablo 4-8. Nefropati ile ilişkili değişkenleri tanımlayan ikili lojistik regresyon analizi verileri

Parametreler	Odds Oranı	95% C.I.		<i>p</i> değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Cins (kadın/erkek)	0.991	0.659	1.490	> 0.05
Yaş (yıl)	1.007	0.987	1.028	> 0.05
Diyabet yaşı (yıl)	1.015	0.988	1.043	> 0.05
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	0.961	0.925	0.988	0.041
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	1.030	1.018	1.041	<0.001
GFR (CKD*EPI) (ml/dk/1.73 m ²)	0.998	0.983	1.013	> 0.05
PTH (pg/mL)	1.007	1.000	1.013	0.046
D Vitamini(ng/mL)	0.979	0.954	1.005	> 0.05
HbA1C (%)	1.026	0.975	1.079	> 0.05
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, PTH: Parathormon, HbA1C: Glikolize Hemoglobin, İkili lojistik regresyon analizi yapılmıştır.				

Nefropati ile ilişkili değişkenleri tanımlamak için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı ve cinsiyet, yaş, diyabet yaşı, beden kütle indeksi, sistolik kan basıncı, GFR, PTH, D vitamini ve HbA1C seviyeleri bu modele dahil edildi. Beden kütle indeksi, sistolik kan basıncı ve PTH düzeylerinin nefropati ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulundu.

Tablo 4-9.’da retinopati ile ilişkili değişkenleri tanımlamak için yapılan ikili lojistik regresyon analizinin verileri sunulmuştur.

Tablo 4-9. Retinopati ile ilişkili değişkenleri tanımlayan ikili lojistik regresyon analizi verileri

Parametreler	Odds Oranı	95% C.I.		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Cins (kadın/erkek)	1.524	0.763	3.047	> 0.05
Yaş (yıl)	0.968	0.936	1.002	> 0.05
Diyabet yaşı (yıl)	1.159	1.108	1.213	<0.001
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	0.972	0.916	1.033	> 0.05
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	0.997	0.980	1.015	> 0.05
GFR (CKD*EPI) (ml/dk/1.73 m ²)	0.958	0.935	0.982	0.001
PTH (pg/mL)	0.997	0.987	1.008	> 0.05
D Vitamini(ng/mL)	0.938	0.891	0.988	0.016
HbA1C (%)	1.026	0.997	1.056	> 0.05
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, PTH: Parathormon, HbA1C: Glikolize Hemoglobin,				

Retinopati ile ilişkili değişkenleri tanımlamak için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı ve cinsiyet, yaş, diyabet yaşı, beden kütle indeksi, sistolik kan basıncı, GFR, PTH, D vitamini ve HbA1C seviyeleri bu modele dahil edildi. Diyabet yaşı, GFR ve D vitamini düzeylerinin retinopati ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulundu.

Tablo 4-10.'da nöropati ile ilişkili değişkenleri tanımlamak için yapılan ikili lojistik regresyon analizinin verileri sunulmuştur.

Tablo 4-10. Nöropati ile ilişkili değişkenleri tanımlayan ikili lojistik regresyon analizi verileri

Parametreler	Odds Oranı	95% C.I.		<i>p</i> değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Cins (kadın/erkek)	0.633	0.407	0.985	0.043
Yaş (yıl)	1.028	1.005	1.052	0.018
Diyabet yaşı (yıl)	1.063	1.033	1.094	<0.001
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	1.070	1.028	1.115	0.001
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	1.003	0.993	1.014	> 0.05
GFR (CKD*EPI) (ml/dk/1.73 m ²)	0.990	0.975	1.006	> 0.05
PTH (pg/mL)	0.999	0.992	1.006	> 0.05
D Vitamini (ng/mL)	1.019	0.995	1.044	> 0.05
HbA1C (%)	1.010	0.981	1.039	> 0.05
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, PTH: Parathormon, HbA1C: Glikolize Hemoglobin,				

Nöropati ile ilişkili değişkenleri tanımlamak için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı ve cinsiyet, yaş, diyabet yaşı, beden kütle indeksi, sistolik kan basıncı, GFR, PTH, D vitamini ve HbA1C seviyeleri bu modele dahil edildi. Cinsiyet, yaş, diyabet yaşı ve beden kütle indeksi düzeylerinin nöropati ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulundu.

5 TARTIŞMA

Bu çalışmanın 4 ana bulgusu vardır. İlk olarak D vitamini (25(OH)D) düzeyine göre hastalar D vitamini eksik, D vitamini yetersiz ve D vitamini yeterli olarak gruplandırıldığında gruplar arasında diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati açısından anlamlı fark olduğu, diyabetik periferik nöropati açısından fark olmadığı tespit edildi. D vitamini düzeyi arttıkça nefropati ve retinopatinin görülme sıklığı azalmıştır. Ayrıca D vitamini düzeyinin diyabetik hastalarda retinopatinin bağımsız öngördürücüsü olduğu bulundu.

İkinci olarak Parathormon (PTH) seviyesi normal olanlar ve yüksek olanlar olarak gruplandırıldığında gruplar arasında nefropati görülme sıklığı açısından fark olduğu, retinopati ve nöropati açısından bu farkın olmadığı tespit edildi. PTH düzeyi yüksek olanlarda normal olanlara göre nefropati görülme sıklığı artmış olarak tespit edildi. Ayrıca PTH düzeyinin diyabetik hastalarda nefropatinin bağımsız öngördürücüsü olduğu bulundu.

Üçüncü olarak D vitamini düzeyine göre hastalar D vitamini eksik, D vitamini yetersiz ve D vitamini yeterli olarak gruplandırıldığında D vitamini düzeyi arttıkça bel kalça oranının (BKO)'nin, açlık kan şekerinin, Glikolize Hemoglobin (HbA1C)'nin, albüminürinin azaldığı görüldü.

Dördüncü olarak hastalar PTH seviyesi normal olanlar ve yüksek olanlar olarak gruplandırıldığında; BKİ, kreatinin ve albüminüri düzeyleri, PTH seviyesi normal olanlarda, yüksek olanlara göre daha düşük saptanmışken, diyabet yaşı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) daha yüksek saptandı.

Diyabetik nefropati gelişiminde düşük D vitamini düzeylerinin etkisinin araştırıldığı bazı çalışmalar bizim çalışmamızı destekler nitelikte iken (8, 57-59) bazı çalışmalar da bizim çalışmamızın aksine D vitamini düzeyi ile nefropati arasında ilişki saptamamışlardır(10, 60). Hong S.H. ve ark. yaptığı çalışmaya toplam 1564 Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tanılı hasta alınmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması 61.6 ± 10.9 yıl, ortalama HbA1C $\%7.4 \pm 1.3$ olarak saptanmış olup hastalar D vitamini düzeyine göre <20 ng/mL (D vitamini eksikliği olan) ve 20 ng/mL $\leq$ (D vitamini eksikliği olmayan) olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada hastaların $\%31.2$ ' sinde diyabetik nefropati saptanmıştır. D vitamini düzeyine göre oluşturulan 2 grup arasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi, nefropati açısından anlamlı fark saptanmışken D vitamini düzeyi azaldıkça diyabetik nefropatinin anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır(57). Zhao W.J. ve ark yaptığı çalışmaya toplam 815 T2DM hastası alınmış olup yaş ortalamaları 59.64 ± 13.06 yıl olarak saptanmıştır. D vitamini düzeyine göre serum

25(OH)D <10 ng/mL eksiklik, 10 ng/mL ≤ 25(OH)D <20 ng/mL yetersizlik, 20 ng/mL ≤ 25(OH)D ise yeterlilik olarak 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik nefropati spot idrarda mikroalbüminürisi (mikroalbümin/kreatinin oranı 30 ila 299 mg/g arasında) veya makroalbüminürisi (mikroalbümin/kreatinin oranı ≥300 mg/g) olanlar olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmada bizim çalışmamızla paralel olarak D vitamini düzeyine göre ayrılan 3 grup arasında diyabetik nefropati yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup D vitamini düzeyi arttıkça diyabetik nefropati görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir(8). Bajaj S. ve ark. yaptığı çalışmaya 158 hasta alınmış olup D vitamini düzeyine göre serum 25(OH)D <20 ng/mL eksiklik, 20 ng/mL ≤ 25(OH)D < 30 ng/mL yetersizlik, 30 ng/mL ≤ 25(OH)D ise yeterlilik olarak 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik nefropati spot idrarda mikroalbümin/kreatinin oranı >30 mg/g olarak tanımlanmıştır. Yapılan bu çalışmada D vitamini düzeyi ile diyabetik nefropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup çalışmamızla benzer şekilde D vitamini düzeyi arttıkça diyabetik nefropati görülme sıklığı azalmıştır(58). Usluogullari ve ark. yaptığı çalışmaya toplam 557 T2DM hastası ile 112 kişiden oluşan kontrol grubu alınmıştır. T2DM' si olan hastaların %16.3' ünde nefropati saptanmıştır. Çalışmaya katılanlar D vitamini düzeyine göre <20 ng/mL (D vitamini eksikliği olan) ve 20 ng/mL ≤ (D vitamini eksikliği olmayan) olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında diyabetik nefropati açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup çalışmamızla paralel olarak D vitamini düzeyi arttıkça nefropati görülme sıklığı azalmıştır(59).

Girard E. ve ark. yaptığı çalışmada D vitamini düzeyi ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiye bakılmış olup yaptığımız çalışma ile farklı olarak D vitamini düzeyi ile nefropati arasında ilişki olmadığını saptamışlardır. Yapılan bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak 25OHD düzeyi 25OHD<20 ng/mL eksiklik, 20 ng/mL ≤ 25OHD <30 ng/mL yetersizlik, 30 ng/mL ≤ 25OHD yeterli olarak gruplandırılmıştır. Girard E. ve ark. yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği olan grup tüm popülasyonunun %26.87' sini oluştururken bizim çalışmada %45.3' ünü oluşturuyordu. Ayrıca D vitamini yeterli olan grup çalışmalarındaki popülasyonun %33.52' sini oluştururken bizim çalışmada %11.5' ini oluşturuyordu. Bu esik değerlerindeki farklılık ve gruplardaki hasta sayılarının çalışmaya alınan hastalara olan oranlarının farklı olması farklı sonuca neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda nefropatisi olan ve olmayanlar arasında yaş, diyabet süresi, bel kalça oranı (BKO), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), D vitamini, glukoz, HbA1C arasında farklılık varken Girard E. ve ark yaptığı çalışmada ortak değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonrasında da D vitamini düzeyinin

diyabetik nefropati ile ilişkisi yoktu. Bu farklı sonuç çalışma popülasyonlarındaki ve regresyon analizlerine dahil edilen ortak değişkenlerdeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir(10).

Xiao Y. ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak D vitamini düzeyi ile nefropati arasında ilişki saptanmamıştır. Xiao Y. ve ark çalışmasındaki katılımcı sayısı 4284 iken bizim çalışmamızda 510 katılımcı vardı. Ayrıca D vitamini düzeyine göre <20 ng/mL (D vitamini eksikliği olan) ve $20 \text{ ng/mL} \leq$ (D vitamini eksikliği olmayan) olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hem katılımcı sayısının farklı olması hem de D vitamini düzeyinin eşik değerinin farklı olması bu farklı sonuca neden olmuş olabilir. Yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği ile ilişkili olan ortak değişkenlerle ilgili düzeltme yapılmadığında D vitamini ve nefropati arasında ilişki varken ortak değişkenlerle ilgili düzeltme yapıldıktan sonra oluşturulan modelde D vitamini ve nefropati arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda bu ortak değişkenlerle ilgili düzeltme yapılmamış olması farklı sonuca neden olmuş olabilir. Ayrıca bu farklı sonuç; etnik köken, coğrafya, mevsim, güneşe maruz kalma ve fiziksel aktiviteden kaynaklanıyor olabilir(60).

Çalışmamızda 25OHD düzeyi ile albüminüri arasında ters ilişki olduğunu gördük. Yapılan bazı çalışmalarda belirgin albüminüri olanlarda albüminüri olmayanlara göre D vitamini eksikliğinin daha yaygın olduğu görülmüştür(61, 62). Ayrıca D vitamini takviyesi ile albüminüri düzeylerinin düşürülerek diyabetik nefropatinin ilerlemesinin yavaşlatabileceği gösterilmiştir(63). Diyabetik nefropatinin patogenezi tam olarak ortaya koyulamamış olsa da glukoz ve lipid metabolizmasının bozuklukları, renal hemodinamik anormallikler, oksidatif stres, artmış vazoaktif maddeler, sitokinler ve genetik faktörlerin diyabetik nefropati gelişiminde rolleri olduğu düşünülmektedir. Hiperglisemi altında renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur. Anjiyotensin II, hücreler arası adezyon molekülü-1(ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1(VCAM-1), E-selektin, P-selektin ve kemokinler (örn . , monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1)) ve ilgili inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, çoğalmasını ve aktivasyonuna neden olarak diyabetik nefropati gelişimine katkıda bulunur(64). D vitaminin, hem Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β) gibi inflamatuvar sitokinleri azaltarak hem fibrotik büyüme faktörlerini azaltarak hem de diyabetik nefropatide renin anjiyotensin aldosteron sistemini baskılayarak böbrek koruyucu etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir(6).

Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile retinopati arasında ilişki olduğu saptanmış olup D vitamini düzeyi azaldıkça retinopati görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca Luo B.A. ve ark. yaptığı çalışmayla paralel olarak çalışmamızda da yapılan lojistik regresyon analizinde D vitamininin

retinopatinin bağımsız öngördürücüsü olduğunu gördük(11). Yapılan bazı çalışmalarda da D vitamini düzeyinin retinopati ile ilişkisi gösterilmiş olup çalışmamızı desteklemektedir(11, 58, 65) bazı çalışmalarda ise çalışmamızın aksine D vitamini düzeyinin retinopati ile ilişkisi bulunamamıştır(8, 57, 66). Bajaj S. ve ark. yaptığı çalışmaya 158 kişi dahil edilmiş olup bu hastaların %52.3'ünde diyabetik retinopati saptanmıştır. D vitamini düzeyine göre hastalar eksiklik ($25(\text{OH})\text{D} \leq 20 \text{ ng/mL}$), yetersizlik ($20 \text{ ng/mL} \leq 25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/mL}$) ve yeterlilik ($30 \text{ ng/mL} \leq 25(\text{OH})\text{D}$) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bizim çalışmamıza paralel olarak bu 3 grup arasında diyabetik retinopati açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, D vitamini düzeyi arttıkça retinopati sıklığı azalmıştır(58). Luo B.A. ve ark. yaptığı çalışma, 2000 yılından 2016 yılına kadar yapılmış 15 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizdir. Bu meta-analizde toplam 17644 katılımcı olup 3455 (%19.6) katılımcıda diyabetik retinopati teşhisi mevcuttur. Bu meta analiz bizim çalışmamızla paralel olarak D vitamini eksikliği olan Diabetes Mellitus (DM) hastalarında diyabetik retinopati görülme sıklığının arttığını göstermektedir(11).

Payne J.F. ve ark. yaptığı çalışmaya toplam 221 katılımcı almışlardır. Bu katılımcıların 123 tanesinin diyabeti varken 98 tanesinin diyabeti yoktur. Katılımcılar D vitamini düzeyine göre de eksiklik olanlar ($25(\text{OH})\text{D} \leq 30 \text{ ng/mL}$) ve eksiklik olmayanlar ($30 \text{ ng/mL} \leq 25(\text{OH})\text{D}$) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Diyabeti olmayan hastalarda diyabeti olanlara göre D vitamini düzeyi daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca diyabeti olan hastalarda çalışmamızla benzer olarak retinopatisi olmayan hastaların olan hastalara göre D vitamini düzeyi daha fazlayken istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(65).

Hong S.H. ve ark. yaptığı çalışmaya 1564 T2DM hastası alınmış olup hastalar D vitamini düzeyine göre ($25\text{OHD} < 20 \text{ ng/mL}$) D vitamini eksikliği olan ve ($20 \text{ ng/mL} \leq 25\text{OHD}$) D vitamini eksikliği olmayan olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak D vitamini düzeyi ile retinopati arasında ilişki saptanmamıştır. Bu farklı sonuç hem çalışmaya alınan hasta sayıları arasındaki farktan hem de D vitamini düzeyi için belirlenen eşik değerlerindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir(57).

Zhao W.J. ve ark. yaptığı çalışmaya toplam 815 T2DM hastası alınmıştır. Hastalar bizim çalışmamızda olduğu gibi D vitamini düzeyine göre D vitamini ($25\text{OHD} < 10 \text{ ng/mL}$) eksik, ($10 \text{ ng/mL} \leq 25\text{OHD} < 20 \text{ ng/mL}$) yetersiz ve ($20 \text{ ng/mL} \leq 25\text{OHD}$) yeterli olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların eksikliği olanlar %23.26' sını, yetersizliği olanlar %51.24' ünü ve yeterli olanlar %25.5' ini oluşturmuştur. Ayrıca diyabetik retinopatisi olan hastaların D vitamini düzeyi ortalama $16.38 \pm 9.16 \text{ ng/mL}$ olarak saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda eksikliği olanlar tüm hastaların %45.3' ünü, yetersizliği olanlar %43.2' sini ve yeterli olanlar %11.5' ini oluşturuyordu. Ayrıca bizim çalışmamızda diyabetik retinopatisi olan hastaların D vitamini düzeyi ortalama 8.3 (6.9-11.45) ng/mL idi. Zhao W.J. ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızın aksine D vitamini düzeyi ile retinopati arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu farklı sonuç D vitamini düzeyine göre oluşturulan gruplardaki hasta sayılarının tüm hastalara oranındaki farktan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca etnik köken, coğrafya, mevsim, güneşe maruz kalma ve fiziksel aktivite gibi farklılıklar bu çalışmadaki diyabetik retinopatisi olan hastaların D vitamini seviyesinin bizim çalışmamızdaki diyabetik retinopatisi olan hastalardaki D vitamini seviyesine göre nispeten daha fazla saptanmış olmasına ve D vitamininin retina üzerine etkisinin daha fazla olması farklı sonuca sebep olmuş olabilir(8).

Alam U. ve ark. yaptığı çalışmaya diyabetli 657 birey alınmış olup bu hastaların 257'sinde diyabetik retinopati yokken 400'ünde diyabetik retinopati saptanmış. Bizim çalışmamızda 449 hastada diyabetik retinopati yokken 61 hastada diyabetik retinopati mevcuttu. Yaptıkları çalışmada diyabetik retinopatisi olan bireylerde diyabet yaşı, HbA1C, GFR ve SKB' nin diyabetik retinopati olmayanlara göre düzeyleri daha fazlayken istatistiksel olarak da anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda farklı olarak kadın cinsiyette diyabetik retinopati daha fazla görülürken SKB ile ilişkisi yoktu. Ayrıca çalışmada D vitamini düzeylerine göre D vitamini şiddetli eksik (25OHD <10 ng/mL), eksik (10 ng/mL ≤ 25OHD <20 ng/mL), yetersiz (20 ng/mL ≤ 25OHD <30 ng/mL) ve yeterli (30 ng/mL ≤ 25OHD) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Alam U. ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızın aksine D vitamini düzeyi ile diyabetik retinopati arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (66). Bu farklı sonuç hem D vitamini gruplarının eşik değerlerindeki farklılıktan hem yapılan çalışmada bizim çalışmamıza göre diyabetik retinopatisi olan hastaların oranının fazla olmasından hem de yapılan çalışmada SKB' nin diyabetik retinopatisi olan hastalarda fazla olup anlamlı farka sebep olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda kadın cinsiyette diyabetik retinopatinin fazla görülmesi de farklı sonuca neden olmuş olabilir

D vitamini Endotelial Nitrik Oksid Sentaza (eNOS) bağlı Nitrik Oksid (NO) üretimini artırarak damarlarda genişlemeye ve endotelial hücre sağkalımının artırılmasını sağlar(7). Ayrıca trombosit agregasyonunun inhibisyonu gibi damar koruyucu etkisi de vardır(7). D vitamininin oksidatif stresi azaltarak yüksek glikozun retinada neden olacağı oksidatif hasar ve inflamasyondan koruyacağı öne sürülmüştür(7). D vitamini VEGF sentezini ve salınımını azaltarak vasküler rejenerasyonda rol oynar(7). Ayrıca VEGF' nin retinal anti-anjiyojenik

özelliklere sahip olduğu bulunmuştur(7). D vitamininin hem TGF- β üretimini azaltarak inflamasyonu azaltmasıyla hem VEGF sentezini azaltarak vasküler rejenerasyonu sağlamasıyla hem de renin anjiotensin aldosteron sistemini baskılayarak diyabetik retinopati üzerine olumlu etkisi vardır(7).

Yapılan hayvan deneylerinde D vitamini aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D' nin sinir büyüme faktörü (NGF) salgılanmasını uyardığı bulunmuştur(67). NGF nöronların hayatta kalmasını, büyümesini, farklılaşmasını ve sinaptik plastisitesini sağlar. Bu bilgi ışığında birçok çalışmada diyabetik nöropatinin D vitamini ile ilişkisi ve D vitamini eksikliğinin diyabetik nöropati gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir(6, 8, 58, 68). Bizim çalışmamızda ise D vitamini ile diyabetik nöropati arasında ilişki saptanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda da bizim çalışmamızla benzer olarak D vitamini ve diyabetik nöropati arasında ilişki gösterilmemiştir(10, 57, 59, 60). Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olanların %34.2'sinde, D vitamini yetersiz olan hastaların %29.5' inde diyabetik nöropati varken D vitamini yeterli olan hastaların %42.4' ünde diyabetik nöropati mevcuttu. Dışlama kriterlerimiz biri olan D vitamini ölçümünü etkileyecek ilaç ve besin takviyesi alan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Fakat çalışmamız kesitsel olup sistemde bu tür ilaç veya besin takviyesi aldığına dair kayıtlı veri olmasa da çalışmaya alınana hastalar D vitamini ölçümünü etkileyecek ilaç veya besin takviyesi almış olabilir. Bu tür ilaç veya besin takviyesi alınmış olması D vitamini yeterli düzeyde olan hastalarda diyabetik nöropatisi olanların fazla olmasını ve D vitamini eksik ve yetersiz olan gruplardaki hastalarda diyabetik nöropatisi olanların daha az olmasına neden olmuş olabilir. Bu durum D vitamini ile diyabetik nöropati arasında ilişki saptayan çalışmalarla olan çelişkili sonuca neden olmuş olabilir. Yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde diyabetik nöropatisi olanlarda olmayanlara göre yaş, diyabet süresi, BKİ, albüminüri daha fazla görüldüğü ve hipertansiyon ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca HbA1C ile diyabetik nöropati arasında ilişki mevcuttu(69). Bizim çalışmamızda da diyabetik nöropatisi olan hastalarla olmayan hastalar arasında HbA1C düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda nöropatisi olan ve olmayanlar hastaların benzer HbA1C düzeyine sahip olmaları D vitamini ile nöropati arasında ilişki olmamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca nöropatisi olan hastaların tedaviye uyması ve yaşam tarzına dikkat etmiş olmaları diyabetik nöropatinin D vitamini ile ilişkisinin olmamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda PTH düzeyinin diyabetik nefropati ile ilişkisine baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark olup diyabetik nefropatisi olan hastalarda PTH düzeyi daha yüksek saptandı.

Ayrıca yaptığımız lojistik regresyonda PTH ile diyabetik nefropati arasında ilişki olup PTH diyabetik nefropatinin bağımsız öngördürücüsüdür. Yapılan bazı çalışmalar bizi destekler nitelikte olup diyabetik nefropatisi olan hastalarda PTH düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır(70, 71). İnci A. ve ark. yaptığı çalışmaya 109 T2DM' li hasta ve 32 sağlıklı birey alınmıştır. Bu çalışmada albüminürisi olan hastaların sağlıklı bireyler ve normoalbuminürisi olan hastalara göre PTH düzeyi daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Koc A. ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik böbrek hastalığı GFR düzeyine göre 5 evreye ayrılmıştır. Diyabetik böbrek hastalığı evresi arttıkça PTH düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Ayrıca sağlıklı bireylerle diyabetik böbrek hastalığı olan hastalar arasında PTH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda PTH düzeyi daha yüksek bulunmuştur(72). Vavanikunnel ve ark. yaptığı çalışmaya 110 T2DM hastası ve diyabeti olmayan 92 birey alınmıştır. T2DM' si olan hastaların %72' sini erkek hastalar oluşturmuştur. Ayrıca T2DM' li hastaların %22.7' sinin diyabetik nefropati saptanmıştır. Yaptıkları çalışmada PTH düzeyinin HbA1C ve diyabet süresi ile ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Çalışmaya aldıkları hastaların ortalama HbA1C değeri %7.5 (± 1.2) olup çalışmamızdaki hastalara göre daha iyi kan şekeri regülasyonuna sahiptir. Diyabetik nefropati, HbA1C ve diyabet süresi ile PTH düzeyi arasında ilişki olmaması, uzun dönem kan şekeri regülasyonu daha iyi olan hastalardan kaynaklanmış olabilir (73). Hem erkek cinsiyetin çalışma grubunda fazla olması hem hasta hasta sayısının bizim çalışmaya göre az olması hem de hasta popülasyonlarının bizim yaptığımız çalışmadaki hasta popülasyonuna göre daha iyi glisemik kontrolü olması nedeniyle bizim çalışmamızın aksine PTH düzeyi ile diyabetik nefropati arasında ilişki bulamadıklarını düşünüyoruz. Diyabetik böbrek hastalığında PTH düzeyinin yüksek olmasına, hem azalan 1-alfa-hidroksilaz nedeniyle aktif D vitamini seviyesinin azalması hem de renin anjiyotensin aldosteron sisteminin uyarılması neden olur.(74, 75).

Yaptığımız çalışmada PTH düzeyleri ile diyabetik retinopati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Vavanikunnel ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla paralel olarak PTH düzeyi ile diyabetik retinopati arasında ilişki saptamamışlardır(73). Naguib R. ve ark. diyabetik retinopati gelişimi ve ciddiyetinin belirlenmesinde D vitamini ve PTH düzeylerinin etkisine bakmışlardır. Çalışmaya 200 diyabetik hasta alınmış olup diyabet süreleri ortalama 19.6 ± 1.7 yıl idi. Yaptıkları çalışmada diyabetik retinopatisi olmayan, hafif şiddette non-proliferatif diyabetik retinopati ve orta şiddette non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda ortalama serum PTH düzeyi ile retinopati derecesi arasında korelasyon

bulunmazken, ciddi derecede non-proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda PTH düzeyi retinopatisi olmayan hastalardan anlamlı derecede daha yüksekti. PTH fazlalığının proliferatif diyabetik retinopatinin patogenezinde rol oynayan sitokinleri indüklemesinin muhtemel sebep olduğunu düşünmüşlerdir(76). Çalışmamızdaki hasta popülasyonu daha fazla olup ortalama diyabet süresi daha azdı. Ayrıca çalışmamızda diyabetik retinopati sınıflandırılmadığı için bulduğumuz sonuçlar farklı olabilir. Maghbooli Z. ve ark. yaptığı çalışmaya diyabetik retinopati ve/veya diyabetik nefropatisi olan 104 hasta ve mikrovasküler komplikasyonu olmayan 100 hasta alınmıştır. Diyabetik retinopati ve/veya diyabetik nefropatisi olan hastaların mikrovasküler komplikasyonu olmayanlara göre PTH düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(70). Bizim çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonların PTH ile ilişkisi ayrı ayrı ele alınmış olup Maghbooli Z. ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik nefropati ve/veya retinopatisi olan hastalar mikrovasküler komplikasyonları olan hastalar olarak tek grupta toplanmış ve bu grubun PTH ile olan ilişkisine bakılmıştır. Ayrıca çalışmamızda diyabetik nefropati ile PTH düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yapılan çalışmada mikrovasküler komplikasyonları olan hastaların tek grupta toplanması ve bu grubun PTH düzeyi ile olan ilişkisine bakılması bizim çalışmamızdan farklı bir sonuca varmalarına neden olmuş olabilir. Sun S. ve ark. yaptığı çalışmada diyabetli hastalarda PTH seviyeleri ile non-proliferatif diyabetik retinopati riski arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmaya 2322 T2DM hastası alınmış ve düşük PTH serum düzeylerinin non-proliferatif retinopati ile doğrusal bir ilişkisi olduğu saptanmıştır. Yüksek glukoz düzeyi ve azalmış insülin sentezi azalmış PTH düzeyi ile ilişkilidir(77). Ayrıca yapılan çalışmalarda HbA1C düzeyi arttıkça PTH düzeyinin azaldığı gösterilmiştir(78-80). Bu olası mekanizmalar nedeniyle PTH ve retinopati arasında negatif korelasyon olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada sadece non-proliferatif diyabetik retinopatisi olanlar alınmış olup bizim çalışmamıza hem proliferatif hem de non-proliferatif retinopatisi olan hastalar alınmıştır. Hasta popülasyonundaki bu farklılık çelişkili sonuca neden olmuş olabilir. PTH seviyesi ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki hakkında çok az veri vardır ve yapılan çalışmalarda PTH düzeyi ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkinin sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle PTH düzeyi ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi incelemek için daha fazla araştırma gerekir.

Çalışmamızda PTH düzeyi ile diyabetik nöropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda PTH düzeyi ile nöropati arasında ilişki saptanmamış olup çalışmamızı destekler niteliktedir(73, 81). Bizim çalışmamızın aksine PTH

düzeyi ile diyabetik nöropati arasında ilişki olduğunu bulan çalışmalarda vardır(82, 83). Rasul S. ve ark. yaptığı çalışmaya 120 T2DM' li hasta alınmış olup 52 hastada diyabetik nöropati mevcuttu. Diyabetik nöropatisi olan hastalarla olmayan hastalar PTH düzeyine göre kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır(81). Vavanikunnel ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla paralel olarak PTH düzeyi ile diyabetik nöropati arasında ilişki saptanmamışlardır(73). Sakalli S. ve ark. yaptığı çalışmaya 111 T2DM hastası alınmış olup %55.8'inde diyabetik nöropati saptanmıştır. Nöropatisi olan hastaların yaş ortalaması 70.58 ± 10.85 idi ve D vitamini düzeyi ile GFR, nöropatisi olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın aksine diyabetik nöropatisi olan hastaların olmayan hastalara göre PTH seviyesi anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmalarında diyabetik nöropatisi olan hastaların yaş ortalaması yüksekti. Yaşlı hastalara D vitamini seviyesinin daha düşük ve KBH görülme oranının daha fazla olmasına bağlı olarak nöropatisi olan hastalarda PTH seviyesinin daha yüksek olduğunu düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda diyabetik nöropatisi olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve GFR düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve nöropatisi olan hastaların olmayan hastalara göre yaşı daha fazlayken GFR düzeyleri daha azdı. D vitamini düzeyi diyabetik nöropatisi olan ve olmayan hastalarda benzerdi. Ayrıca bizim çalışmamızda diyabetik nöropatisi olan hastaların yaş ortalaması 62 (54-69) idi. Bu iki çalışma arasındaki farklı sonuç hem bizim çalışmamızda diyabetik nöropatisi olan hastalar ile olmayan hastalar arasında D vitamini düzeyi açısından fark olmaması hem de çalışmamızda nöropatisi olan hastaların yaş ortalamasının Sakalli S. ve ark. yaptığı çalışmaya göre belirgin şekilde daha düşük olmasından dolayı kaynaklanıyor olabilir. Zhao J. ve ark. yaptığı çalışma 12 makaleden oluşan ve 2500 hastanın dahil olduğu bir meta-analiz çalışmasıdır. 2500 hastanın 1249' unda T2DM varken 12 makalenin 5' inde diyabetik nöropatisi olan hasta çalışmaya alınmıştır. Yaptıkları çalışmada PTH düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki olup mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda PTH düzeyinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada her 3 mikrovasküler komplikasyon ayrı ayrı ele alınmamıştır. Ayrıca yaptığımız çalışmada bu çalışmadan farklı olarak PTH düzeyi yüksek olanlarda normal olanlara göre diyabetik nefropatisi olan hasta daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Zhao J. ve ark. yaptığı çalışmada mikrovasküler komplikasyonları ayrı ayrı ele alınmaması çalışmamızla olan farklı sonucun sebebi olabilir.

Yaptığımız çalışmada D vitamini düzeyi arttıkça bel kalça oranının (BKO) azaldığını saptadık. Obezite ile D vitamini düzeyi arasındaki ters ilişkinin neden olduğu net

açıklanamamış olup aşırı kilolu kişilerde vücut sıvı hacminin daha fazla olması nedeniyle serum D vitamini konsantrasyonunun daha düşük saptanması muhtemel nedendir(84). Son zamanlarda D vitamini eksikliğinin bir sonuç olmaktan ziyade obezitenin patogenezinde rol oynayabileceğini destekleyen bazı çalışmalar ve deneysel veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, D vitamini eksikliğinin PTH düzeyini arttırdığını, buna bağlı olarak adipositlere daha fazla kalsiyum girişi ile lipogenezi tetiklediğini düşündürmektedir(85, 86). Ayrıca aktif D vitamini, adipogenezin down regülasyonuna neden olan WNT/ β -katenin yolunu düzenleyerek adipogenezi inhibe edebilir(87). Yapılan bazı çalışmalarda daha düşük D vitamini seviyesinin bir bireyi obeziteye yatkın hale getirdiğini ve D vitamini daha yüksek olan bireylere göre D vitamini eksikliği olanların daha fazla kilo alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(88, 89). Fakat diğer bazı çalışmalar da D vitamini tedavisinin vücut ağırlığının azaltılması üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir(90, 91). Obezitenin, D vitamini eksikliğinin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net değildir ve daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi 25OHD düzeyinin HbA1C ve açlık glukozu ile ters ilişkisi olduğu gösterilmiş olup bu ilişkinin glisemik kontrolü sağlamada D vitamininin rol oynayabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır(92). Yapılan bir meta-analiz D vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir(93). Diğer bir meta-analiz ise D vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (94). Bilindiği üzere Tip 2 DM' nin gelişmesinde pankreas β hücre disfonksiyonu ve insülin direnci rol oynar. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinde β hücrelerinden insülin salgılanmasının bozulduğu ve D vitamini takviyesi ile insülin salgı kapasitesinin geri kazanıldığı gösterilmiştir(95). D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D' nin β hücrelerde D vitamini reseptörüne bağlanır(96). β hücrelerde aktif D vitamini insan insülin gen promotöründe insülin geninin transkripsiyonel aktivasyonuna neden olarak insülinin sentezini ve sekresyonunu sağlar(9). Ayrıca D vitamini β hücresi üzerinde kalsiyum regülasyonunu sağlayarak kalsiyum bağımlı süreç olan insülin sekresyonunu etkiler(97).

İnsülin eksikliği ve hiperglisemi PTH salgılanmasını azaltır. Bu durum yapılan bir in vitro çalışmada gösterilmiştir. Sığır paratiroid hücreleri farklı konsantrasyonlarda glukoz ve insülin içeren ortamlara ekilmiştir. Glukozun artması ile PTH salgılanmasının azaldığı görülmüştür. Ayrıca insülininsiz ortamda paratiroid hücrelerinin protein içeriğinin önemli ölçüde azaldığı ve PTH sentezinin azaldığı gözlemlenmiştir(78). Ayrıca aktif D vitamini PTH'yı içeren bir mekanizma yoluyla insülin sentezini ve salgısını düzenler(97). Bu mekanizmalardan dolayı PTH ve HbA1C arasında ters orantı olduğu öne sürülmüş ve bu ters orantı yapılan bazı

çalışmalarda gösterilmiştir(79, 80). Yaptığımız çalışmada PTH düzeyi yüksek olanlarda normal olanlara göre HbA1C değeri daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Zhao H. ve ark. yaptığı çalışma çalışmamızı destekler nitelikte olup PTH ile HbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır(98).

Reyes-García R. ve ark. yaptığı çalışmada diyabet süresi arttıkça tartarata dirençli asit fosfataz 5b (TRAP5b) düzeyinin azaldığını gösterdiler(99). Ayrıca yapılan çalışmalar TRAP5b ve PTH arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir(100). Bildiğimiz kadarıyla uzun süreli diyabet adacık hücre işlevlerinde azalmaya, buna bağlı olarak insülin sentezinde azalma ve glukoz regülasyonunda bozulmaya neden olur. Hem TRAP5b düzeyinin PTH ile doğrusal, diyabet süresi ile ters ilişkisi olması hem de insülin sentezinin azalması ile glukoz regülasyonun bozulmasının PTH seviyesinde azalmaya neden olması nedeniyle diyabet süresi ve PTH arasında ters ilişki olduğu düşünülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada bu hipotezi destekler nitelikte olup, çalışmamızda PTH düzeyi ve diyabet süresi arasında ters ilişki vardı. Fakat Choi S.W. ve ark. yaptığı çalışmada diyabet süresi ile PTH düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır(79). PTH ve diyabet süresi arasındaki ilişki net olmayıp daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PTH düzeyi ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup BKİ' si yüksek olan hastaların PTH düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda da PTH ve BKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup bizim çalışmamızı destekler niteliktedir(77, 79, 101). PTH ve BKİ arasındaki doğrusal ilişkiyi açıklayan olası birkaç patofizyolojik mekanizma vardır. Bunlardan ilki kilo alımının yağ dokusuna 25(OH)D alınmasını arttırarak PTH düzeyinde artışa yol açmasıdır(102). İkinci olarak bir çalışma yüksek PTH seviyesinin intraselüler kalsiyum artışına sebep olarak fosfodiesteraz 3 aktivasyonu ile katekolaminlerin lipolitik etkisini küntleştireceği ve dolayısıyla kilo alımına katkı sunabileceğini iddia etmiştir(103).

Yaptığımız çalışmada PTH düzeyinin GFR ile negatif, albüminüri ile pozitif korelasyonu mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Yapılan bazı çalışmalar da bizi desteklemektedir(104, 105). GFR' si azalmış hastalarda nefron kaybı nedeniyle 1-alfa-hidroksilaz sentezi azalır. Azalan 1-alfa-hidroksilaz nedeniyle aktif D vitamini seviyeleri düşer ve buna bağlı olarak PTH seviyesi yükselir(74). Ayrıca PTH' ın renin anjiyotensin aldosteron sistemini uyararak hipertansiyon gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür(75). Yapılan birçok çalışmada da PTH ile hipertansiyon gelişme riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(106, 107). Bizim çalışmamızda da DKB ile PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup genel nüfusu temsil etmeyebilir. Ayrıca, çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan neden sonuç ilişkisi tespit edilemez. Son olarak diyet, güneş ışığına maruz kalma, fiziksel aktivite, ekonomik durum ve D vitamini düzeyi ölçülen mevsim dahil olmak üzere D vitamini düzeyini etkileyen faktörler analiz edilemedi. Kısıtlılıklara rağmen, çalışmamızın gücü nispeten geniş diyabetik hasta popülasyonudur. Ek olarak çalışmamız D vitamini ve parathormonun diyabetin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisini belirlemek için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



6 SONUÇ ve ÖNERİLER

D vitamini eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamıza alınan diyabetli popülasyonun %88.5'inde D vitamininin eksik veya yetersiz olduğu görülmüştür. Bu durum D vitamini eksikliğinin hem yaygınlığını hem de tanı ve tedavideki sorunları göz önüne sermektedir. D vitamini eksikliğini önlemek için önleme ve tedavi sağlık politikaları gözden geçirilmeli, geliştirilmelidir.

Çalışmamızda düşük D vitamini düzeyinin yüksek HbA1C ve albüminüri ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Düşük D vitamini düzeyi olan popülasyonda diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati görülme sıklığının yüksek olduğu, ayrıca D vitamininin diyabetik retinopatinin bağımsız öngördürücüsü olduğu gözlenmiştir. Fakat yaptığımız çalışmada D vitamini ile diyabetik nöropati arasında ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalar düşük D vitamini düzeyinin diyabet ve ayrıca diyabetin mikrovasküler komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Diyabetli hastaların takiplerinde D vitamini eksikliği göz önünde bulundurulmalı, D vitamini eksikliği olanların tedavisi düzenlenmeli ve önerilen günlük D vitamini dozunda takviye yapılmalıdır.

Literatürde PTH ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma vardır. Çalışmamızda PTH düzeyi arttıkça diyabetik nefropati riskinin arttığı, ayrıca PTH'ın diyabetik nefropatinin bağımsız öngördürücüsü olduğu tespit edilmiştir. Diyabetli hastaların takiplerinde D vitamini eksik olan bireylerde PTH düzeyi de değerlendirilmeli ve PTH düzeyi yüksek olan hastalarda diyabetik nefropati gelişim riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. PTH ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

1. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
3. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1082-93.
4. Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1980-1; author reply 1-2.
5. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92.
6. Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008;73(2):163-71.
7. Tecilazich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):715-27.
8. Zhao WJ, Xia XY, Yin J. Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(7):814-20.
9. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct*. 2002;20(3):227-32.
10. Girard E, Nacher M, Bukasa-Kakamba J, Fährasmane A, Adenis A, Massicard M, et al. Vitamin D Deficiency in Patients with Diabetes in French Guiana: Epidemiology and Relation with Microvascular and Macrovascular Complications. *Nutrients*. 2021;13(12).
11. Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017;9(3).
12. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):322-32.

13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-80.
14. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, et al. Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;146:138-47.
15. Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editors. *Diabetes in America.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018.
16. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care.* 2014;37(10):2864-83.
17. Notice. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):1.
18. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S151-s67.
19. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *The Lancet.* 2012;380(9854):1662-73.
20. Agrawal L, Azad N, Bahn GD, Ge L, Reaven PD, Hayward RA, et al. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia.* 2018;61(2):295-9.
21. Woods TC, Satou R, Miyata K, Katsurada A, Dugas CM, Klingenberg NC, et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus. *American journal of nephrology.* 2019;49(4):331-42.
22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(4):311-22.
23. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care.* 2017;40(9):1273-84.

24. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32(2):297-302.
25. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care.* 2017;40(3):412-8.
26. Gubitosi-Klug RA, Sun W, Cleary PA, Braffett BH, Aiello LP, Das A, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *JAMA ophthalmology.* 2016;134(2):137-45.
27. Naruse K, Nakamura J, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, Komori T, et al. Aldose reductase inhibition prevents glucose-induced apoptosis in cultured bovine retinal microvascular pericytes. *Exp Eye Res.* 2000;71(3):309-15.
28. Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, Sohail A, Lim CW. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(1):53-63.
29. Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem.* 2013;20(26):3218-25.
30. Huang H, He J, Johnson D, Wei Y, Liu Y, Wang S, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. *Diabetes.* 2015;64(1):200-12.
31. Li J, Wang JJ, Yu Q, Chen K, Mahadev K, Zhang SX. Inhibition of reactive oxygen species by Lovastatin downregulates vascular endothelial growth factor expression and ameliorates blood-retinal barrier breakdown in db/db mice: role of NADPH oxidase 4. *Diabetes.* 2010;59(6):1528-38.
32. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy. *Folia Med (Plovdiv).* 2011;53(2):44-50.
33. Lebrin F, Deckers M, Bertolino P, Ten Dijke P. TGF-beta receptor function in the endothelium. *Cardiovasc Res.* 2005;65(3):599-608.
34. Van Geest RJ, Klaassen I, Vogels IM, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Differential TGF- β signaling in retinal vascular cells: a role in diabetic retinopathy? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):1857-65.

35. Tien T, Zhang J, Muto T, Kim D, Sarthy VP, Roy S. High Glucose Induces Mitochondrial Dysfunction in Retinal Müller Cells: Implications for Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(7):2915-21.
36. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
37. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol.* 2017;60:1-5.
38. Grote CW, Wright DE. A Role for Insulin in Diabetic Neuropathy. *Front Neurosci.* 2016;10:581.
39. Valencia WM, Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control. *Bmj.* 2017;356:i6505.
40. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(10):573-83.
41. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care.* 2017;40(1):136-54.
42. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJM, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy: The NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054-60.
43. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2022:119-29.
44. Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus.* 2021;13(1):e12420.
45. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257-72.
46. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G, Corbetta S. Physical Activity-Dependent Regulation of Parathyroid Hormone and Calcium-Phosphorous Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15).
47. Segre GV, D'Amour P, Hultman A, Potts JT, Jr. Effects of hepatectomy, nephrectomy, and nephrectomy/uremia on the metabolism of parathyroid hormone in the rat. *J Clin Invest.* 1981;67(2):439-48.
48. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology.* 1989;125(2):935-41.

49. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):743-58.
50. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, Shinki T, Wakino S, Anazawa H, et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(4):1387-91.
51. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115-25.
52. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*. 2016;280(6):574-83.
53. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):333-43.
54. Goto S, Komaba H, Fukagawa M. Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *NDT Plus*. 2008;1(Suppl 3):iii2-iii8.
55. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913-21.
56. Palumbo VD, Palumbo VD, Damiano G, Messina M, Fazzotta S, Lo Monte G, et al. Tertiary hyperparathyroidism: a review. *Clin Ter*. 2021;172(3):241-6.
57. Hong SH, Kim YB, Choi HS, Jeong TD, Kim JT, Sung YA. Association of Vitamin D Deficiency with Diabetic Nephropathy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(1):106-13.
58. Bajaj S, Singh RP, Dwivedi NC, Singh K, Gupta A, Mathur M. Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(4):537-41.
59. Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders*. 2015;15(1):33.
60. Xiao Y, Wei L, Xiong X, Yang M, Sun L. Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:564738.
61. Xie S, Huang L, Cao W, Hu Y, Sun H, Cao L, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214728.

62. Felício JS, de Rider Britto HA, Cortez PC, de Souza Resende F, de Lemos MN, de Moraes LV, et al. Association Between 25(OH)Vitamin D, HbA1c and Albuminuria in Diabetes Mellitus: Data From a Population-Based Study (VIDAMAZON). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:723502.
63. Esfandiari A, Pourghassem Gargari B, Noshad H, Sarbakhsh P, Mobasser M, Barzegari M, et al. The effects of vitamin D(3) supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):278-83.
64. Hu X, Liu W, Yan Y, Liu H, Huang Q, Xiao Y, et al. Vitamin D protects against diabetic nephropathy: Evidence-based effectiveness and mechanism. *Eur J Pharmacol*. 2019;845:91-8.
65. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract*. 2012;18(2):185-93.
66. Alam U, Amjad Y, Chan AW, Asghar O, Petropoulos IN, Malik RA. Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Diabetic Retinopathy or Maculopathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6156217.
67. Zhou YK, Liang Z, Guo Y, Zhang HT, Wang KH. High glucose upregulates CYP24A1 expression which attenuates the ability of 1,25(OH)2D3 to increase NGF secretion in a rat Schwann cell line RSC96. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;404:75-81.
68. Qu GB, Wang LL, Tang X, Wu W, Sun YH. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;9:25-31.
69. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42.
70. Maghbooli Z, Shabani P, Gorgani-Firuzjaee S, Hossein-Nezhad A. The association between bone turnover markers and microvascular complications of type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2016;15:51.
71. Inci A, Sari F, Coban M, Olmaz R, Dolu S, Sarıkaya M, et al. Soluble Klotho and fibroblast growth factor 23 levels in diabetic nephropathy with different stages of albuminuria. *J Investig Med*. 2016;64(6):1128-33.
72. Koc A, Sumbul H, #252, #252, msek E, #231. Increased renal cortical stiffness in patients with advanced diabetic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2019;30(1):138-50.

73. Vavanikunnel J, Sewing L, Triantafyllidou M, Steighardt A, Baumann S, Egger A, et al. Determinants of Low Bone Turnover in Type 2 Diabetes-the Role of PTH. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(6):587-96.
74. Schömig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 5:18-24.
75. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta.* 2010;411(17-18):1354-60.
76. Naguib R, Abdel FM, editors. Serum vitamin D and parathormone (PTH) concentrations as predictors of the development and severity of diabetic retinopathy. *Endocrine Abstracts*; 2012: Bioscientifica.
77. Sun S, Wang Y, Ma W, Cheng B, Dong B, Zhao Y, et al. Normal parathyroid hormone and non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2021;12(7):1220-7.
78. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int.* 1990;37(6):1522-7.
79. Choi SW, Kweon SS, Lee YH, Ryu SY, Choi JS, Rhee JA, et al. 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Levels Are Independently Associated with the Hemoglobin A1c Level of Korean Type 2 Diabetic Patients: The Dong-Gu Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158764.
80. Wang L, Li T, Liu J, Wu X, Wang H, Li X, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):31.
81. Rasul S, Ilhan A, Wagner L, Luger A, Kautzky-Willer A. Diabetic Polyneuropathy Relates to Bone Metabolism and Markers of Bone Turnover in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: Greater Effects in Male Patients. *Gender Medicine.* 2012;9(3):187-96.
82. Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *European Journal of Internal Medicine.* 2012;23(2):e67-e8.
83. Zhao J, Liang G, Luo M, Yang W, Xu N, Luo M, et al. Influence of type 2 diabetes microangiopathy on bone mineral density and bone metabolism: A meta-analysis. *Heliyon.* 2022;8(10):e11001.

84. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9).
85. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-9.
86. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev*. 2008;66(1):40-6.
87. Lee H, Bae S, Yoon Y. Anti-adipogenic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 are mediated by the maintenance of the wingless-type MMTV integration site/ β -catenin pathway. *Int J Mol Med*. 2012;30(5):1219-24.
88. LeBlanc ES, Rizzo JH, Pedula KL, Ensrud KE, Cauley J, Hochberg M, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D and weight gain in elderly women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(10):1066-73.
89. Mai XM, Chen Y, Camargo CA, Jr., Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. *Am J Epidemiol*. 2012;175(10):1029-36.
90. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med*. 2013;24(7):644-9.
91. Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, Møller N, Christensen B, Rejnmark L, et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency - a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism*. 2014;63(9):1115-24.
92. Ramírez Stieben LA, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, et al. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes: risk factors and association with glycemic control and established microvascular complications. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2022;79(3):235-40.
93. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2017;73:67-76.
94. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, Nelson J, Cohen RM, Gastaldelli A, et al. Vitamin D Supplementation in Patients With Type 2 Diabetes: The Vitamin D for Established Type 2 Diabetes (DDM2) Study. *J Endocr Soc*. 2018;2(4):310-21.

95. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 1980;209(4458):823-5.
96. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 1):E356-60.
97. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology*. 1995;136(7):2852-61.
98. Zhao H, Qi C, Zheng C, Gan K, Ren L, Song G. Effects of Glycated Hemoglobin Level on Bone Metabolism Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1785-91.
99. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, López-Gallardo G, García-Martín A, Varsavsky M, Avilés-Perez MD, et al. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013;50(1):47-52.
100. Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, et al. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(4):278-87.
101. Babić Leko M, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. Environmental Factors That Affect Parathyroid Hormone and Calcitonin Levels. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1).
102. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Gamble GD, Reid IR. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone*. 2006;38(3):317-21.
103. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses*. 2003;61(5-6):535-42.
104. Niculescu DA, Deacu LG, Caragheorgheopol A, Popescu N, Ghemigian A, Procopiuc C, et al. Combined Effects of Vitamin D Status, Renal Function and Age on Serum Parathyroid Hormone Levels. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:657991.
105. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):206-17.
106. van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, de Boer IH, Siscovick DS, Hoofnagle AN, et al. Association of 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone With Incident

Hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(12):1214-22.

107. Zhang Y, Zhang D-z. Circulating parathyroid hormone and risk of hypertension: A meta-analysis. Clinica Chimica Acta. 2018;482:40-5.

