



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HASTANEMİZDE 2010-2015 YILLARI ARASINDA AYNI ANDA D VİTAMİNİ VE HbA1c DÜZEYİNE BAKILMIŞ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet ŞAHİNER LAZZARİ

Antalya, 2017



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HASTANEMİZDE 2010-2015 YILLARI ARASINDA AYNI ANDA D VİTAMİNİ VE HbA1c DÜZEYİNE BAKILMIŞ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet ŞAHİNER LAZZARİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladığım günden beri eğitim sürecimde bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, eğitim sürecimde sürekli aktif ve dinamik olmamı sağlayan, sadece tıp değil her konuda bana yardımcı olan; tez konusunun seçilmesinde ve verilerin elde edilmesinde sabırla ilgilenen saygıdeğer Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı ve tez hocam Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI'ya;

Tezimin istatistiğinde yardımcı olan, sabırla her soruma cevap veren ve son güne kadar destek olan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğr. Gör. Dr. Mehmet YARDIMSEVER'e;

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık sürecimde destek ve bilgisini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU başta olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine;

Bu süreç boyunca yanımda olan manevi desteklerini hiç esirgemeyen en yakın arkadaşlarım Dr. Yeşim MECİTOĞLU YAĞCI, Dr. Gülay KARATAŞ, Dr. Betül YILMAZ'a;

Beni bu günlere getiren her an yanımda olan, her zorlukta desteklerini hiç esirgemeyen, meslek sahibi yapan canım annem ve babama; ablalarım; eşime ve bu süreçte ne olursa olsun her zorluğu karşı göğüs germemi sağlayan varlığıma anlam katan bir tanecik oğlum Deniz David'e

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D Vitamini-Hormonu	3
2.1.1. D vitaminine tarihi bakış	3
2.1.2. D vitaminin sentez mekanizması	4
2.1.3. D vitamini fizyolojisi	7
2.1.4. D vitamini kaynakları	10
2.1.4.1. Besinler	10
2.1.4.2. Güneş ışığı	10
2.1.5. D vitamini sentezine etki eden diğer faktörler	11
2.1.5.1. Enlem ve mevsimsel değişiklik	11
2.1.5.2. Atmosferin özellikleri	11
2.1.5.3. Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği	11
2.1.5.4. Melanin	11
2.1.5.5. Yaşlanma	12
2.1.5.6. Güneş gören cilt alanı	12
2.1.5.7. Güneş koruyucular	12
2.1.5.8. Obezite	12
2.1.6. D vitamini düzeyi	12
2.1.7. D vitamini gereksinimi	13
2.1.8. D vitamini fonksiyonu	14
2.1.8.1. Kemik üzerine etkileri	14
2.1.8.2. Kemik dışı dokulara etkileri	15
2.1.9. D vitamini eksikliği sıklığı	15
2.1.10. D vitamini eksikliği	16
2.1.10.1. Klinik bulgular	17
2.1.10.2. Tedavisi	17

2.1.11. D vitamini ve kemik dışı dokulara etkilerine bakış	18
2.1.11.1. Kas güçsüzlüğü	18
2.1.11.2. Düşme	18
2.1.11.3. Kanser	18
2.1.11.4. İmmün sistem	19
2.1.11.5. Kardiyovasküler sistem	19
2.1.11.6. Nöropsikiyatrik etki	19
2.1.11.7. Gebelik	20
2.1.11.8. Diyabet	20
2.1.11.8.1. Tip 1 DM	20
2.1.11.8.2. Tip 2 DM ve metabolik sendrom	20
2.2. Hemoglobin A1c	21
2.2.1. Hemoglobin A1c değerlendirilmesi	22
2.2.2. HbA1c hatalı ölçüm nedenleri	23
2.2.3. Etnik farklılıklar	23
2.3. Diabetes Mellitus	23
2.3.1. Epidemiyoloji	24
2.3.2. Tanı	24
2.3.3. Diyabetin sınıflandırılması	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	50
7. ÖZET	52
8. ABSTRACT	54
9. KAYNAKLAR	56

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH)D	Kalsitriol
25[OH]D	25-Hidroksivitamin D; Kalsidiol
7-DHC	7-Dehidrokolesterol
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
ADAG	A1C'den Elde Edilen Ortalama Glikoz (A1C – Derived Average Glucose)
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
Ca	Kalsiyum
CGM	Sürekli Glukoz Monitörizasyonu (Continuous Glucose Monitoring)
D2 vitamin	Ergokalsiferol
D3 vitamin	Kolekalsiferol
DBP	D Vitamini Bağlayıcı Protein
DCCT	Diyabet Kontrol Ve Komplikasyon Çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial)
DM	Diabetes Mellitus
eAG	Hesaplanmış Ortalama Kan Şekeri
FDA	Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi
FGF23	Fibroblast Büyüme Faktör 23
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
HbA1c	Hemoglobin A1c, Glikolize Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Protein
HOMA	Homeostasis Model Assesment
HPLC	Yüksek Performanslı Likid Kromatografi

IFG	Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
IOM	Amerika Tıp Enstitüsü
KH	Karbonhidrat
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
P	Fosfor
PTH	Paratiroid Hormon
RANK	Reseptör Activator Nucleus Factor - Kb
RDA	Tavsiye Edilen (Recommended Dietary Allowance)
SI	Systeme International
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TEMD	Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TÜRDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UV	Ultraviyole
VDR	Vitamin D Reseptör
VDYE	D Vitamini Yanıt Elementleri
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. DM için ADA tanı kriterleri	25
4.1. Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı verileri	29
4.2. Cinsiyete göre D vitamini gruplarındaki sayı ve yüzdeler	30
4.3. Cinsiyete göre HbA1c gruplarındaki sayı ve yüzdeler	30
4.4. Cinsiyete göre dağılım ve D vitamini ortalamaları	31
4.5. Yaşa göre dağılım	32
4.6. Yaş gruplarında D vitamini dağılımı	32
4.7. Yaş gruplarında HbA1C dağılımı	33
4.8. D vitamini seviyesine göre dağılım	34
4.9. HbA1C'ye göre dağılım	34
4.10. Diyabet sıklığı, D vitamini ve HbA1c ortalamaları	35
4.11. Mevsime göre sıklık ve D vitamini (ng/ml) düzeyleri	35
4.12. D vitamini gruplarında ortalama HbA1c (%) seviyeleri	35
4.13. HbA1c (%) gruplarında D vitamini ortalama (ng/ml) değerleri	36
4.14. HbA1c göre D vitamini grupları istatistiksel analizi	37
4.15. D vitamini, PTH, kalsiyum ve idrar kalsiyumu arasındaki korelasyon katsayısı ve p değerlerine göre korelasyon (r/p)	37
4.16. GFR'a göre D vitamini ortalamaları	37
4.17. GFR (ml/dk) değerine göre D vitamini, kalsiyum ve PTH değerleri	38
4.18. Albumine göre D vitamini (ng/ml) düzeyleri	38
4.19. Cinsiyete göre ortalama değerler	39
4.20. Mevsimlere göre HbA1C (%) ve D (ng/ml) vitamini korelasyonu	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Vitamin D metabolizması ve fonksiyonunun hormonal kontrol döngüsü	6
2.2. D vitamini oluşumu ve etki mekanizması	7
2.3. Alfa hidroksilaz enzimini ve D vitamini reseptörü (VDR) dağılımı	9
2.4. D vitamini reseptörleri	15
4.1. Ca, PTH ve D vitamini regresyon analizi grafiği	31
4.2. Yaşa göre 25(OH)D ortalama seviyeleri	33
4.3. PTH ve D vitamini regresyon analizi dağılımı	40

1. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini yağda eriyen bir vitamindir [1]. Sekosteoid yapıda bir hormondur [2]. Çok az yiyecek doğal olarak vitamin D içerir. Bu nedenle ciltteki sentezi vücuttaki en büyük D vitamini kaynağını oluşturur. Diyetle alınan veya ciltte sentezlenen D vitamini inaktif formdadır ve enzimatik olarak aktif metabolitlerine çevrilmesi gereklidir. Karaciğerde, kan dolaşımında en çok bulunan formu 25-hidroksivitamin D(25[OH]D)'ye, sonrasında böbrekte aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D'ye çevrilir. D vitamini ve metabolitleri kalsiyum hemostazı ve kemik metabolizması üzerinde önemli role sahiptir. Semptomatik giden D vitamininin ciddi eksikliği sonucu gelişen çocuklarda Rikets ve hem çocuklarda, hem erişkinlerde olan osteomalazi [3] artık günümüzde yaygınlığı azalmıştır. Fakat subklinik D vitamini eksikliği oldukça yaygındır [1]. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği kabul edilir [2].

Kalsiyum ve kemik metabolizmasının dışında D vitamininin farklı etkileri vardır. 1980'lerin başlarında sıçanlarda ve tavşanlarda D vitamini yetersizliğinin insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiş, bu nedenle pankreas fonksiyonu için D vitaminin gerekliliği vurgulanmıştır. Daha sonra vitamin D ve diyabet arasındaki ilişki VDR'lerin keşfi ile daha da artmıştır [4]. Vitamin D reseptör (VDR) vücuttaki çoğu çekirdekli hücrede bulunmaktadır. VDR sebebiyle D vitamini birçok dokuda etki gösterebilmektedir. VDR ince bağırsaklarda, kolonda, osteoblastlarda, pankreas beta hücrelerinde, beyin, kalp, cilt, gonadlar, prostat, meme gibi birçok organda bulunmaktadır [4, 6]. Bazı gözlemsel çalışmalarda erken yaşta D vitamini replasmanı yapılması Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) gelişmesini %30 azaltmıştır [6]. D vitaminin Tip 2 DM ile ilişkisindeki mekanizma beta hücre fonksiyonu ve insülin sensitivitesini iyileştirmesidir [7]. Tip 2 DM ve D vitamini ilişkisini gösteren gözlemsel çalışmaların bazılarında bu ters ilişki gösterilmiştir [8]. Fakat randomize kontrollü çalışmaların sonuçları karışıktır. Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta analizde D vitamini replasmanının DM ve insülin direnci üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilememiştir [9].

1970 yıllarından beri bilinen glikozun kanda post- translasyonel yol ile nonenzimatik olarak birçok proteine bağlanmasıdır [10]. Bu reversibl (aldmine) ve

irreversibl (ketoamine) olarak gerçekleşmektedir. Kan şekeri konsantrasyonundaki yükselme sonucunda aldiminler oluşur fakat bunlar kan şekeri normale döndüğünde proteinden ayrılırlar. Ketoamin form ise protein metabolize olana kadar irreversibl olarak proteinde kalır. Bu nedenle ölçülen glikolize hemoglobin sadece hemoglobinde sabit olan ketoamin formunu ölçer. Bu form iki- üç aylık ortalama kan şekerini gösterir, akut dalgalanmaları göstermez.

Ortalama kan şekerini 2-3 aylık bir periyodu kapsayacak şekilde göstermesi amacıyla glikolize hemoglobin (A1C, veya hemoglobin A1C, veya glikohemoglobin, veya HbA1C) kullanılır. Yeni kan dolaşımına giren eritrositlerin hemoglobinlerinde glikoz düşük seviyededir. Eritrositlerin hücre zarları glukoza geçirgen olmasında dolayı kan şekerindeki dalgalanmalardan direk etkilenmektedir ve bu hemoglobin–glukoz bağı hemoglobin metabolize olana kadar devam etmektedir [11]. HbA1C 2-3 aylık ortalama kan şekerini göstermekte altın standart olarak kullanılmaktadır ve standartizasyonu önemlidir [12]. Bu nedenle tip 1 ve tip 2 DM hastalarının takiplerinde HbA1c kullanılmaktadır [13].

Vitamin D yetmezliğı dünya çapında çok yaygın görölen bir sorun haline gelmiştir [14]. Oral alım azlığı, etnik grup, yaş, cinsiyet, güneşe maruziyet, giyim-kuşam alışkanlıkları gibi birçok nedenden dolayı D vitamini yetersizliğinden bahsedilmektedir [1]. Tip 2 DM de dünya çapında yaklaşık 300 milyon insanı etkilemektedir [4].

Daha önceki Türkiye’de yapılan çalışmalarda bizim hasta sayımız kadar yüksek hasta sayısına sahip çalışma tespit edilmemiştir. Biz alışmamamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Faköltesi Hastanesine 2010-2015 yılları arasında başvuran hastalarda D vitamini ve HbA1c arasındaki ilişkiyi göstermeyi hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini-Hormonu

İnsan metabolizması için vitaminler tartışmasız çok önemlidir. Vitaminler vücudumuz için esansiyel olup, vücuda dışarıdan alınması gereken zorunlu maddelere verilen isimdir. Bu vitaminlerin bir tanesi de D vitaminidir [15]. D vitamini A, E ve K vitaminleriyle beraber yağda eriyen vitaminler grubuna girerler. Bununla birlikte vücutta sentezlenip hedef dokuya etki etmesinden ve feedback mekanizmaları ile dolaşım sistemindeki miktarı belirlenebildiğinden dolayı hormon olarak da kabul edilmektedir [16]. Kolekalsiferol (D₃) hayvansal, ergokalsiferol (D₂) bitkisel D vitaminidir. Aralarında metabolik olarak fark yoktur [2].

Normalde insan vücudundaki D vitaminin %90-95'i deride güneş ışınları aracılığıyla sentezlenir. Güneş ışınlarına yeterli süre maruz kalan bir kişi günlük yeterli miktarda D vitamini sentezleyebilir [17].

Vitamin D özellikle kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) kan düzeylerinin düzenlenmesinde aktif rol oynamaktadır [1]. Aynı zamanda Tip 1 DM, bazı kanserler, alerji, otoimmünite, depresyon, kardiyovasküler hastalıklar, gebelik komplikasyonları gibi birçok hastalık ile de ilişkilendirilen rolleri mevcuttur [14].

2.1.1. D vitaminine tarihi bakış

Vitamin D büyük ihtimalle 750.000.000 yıldır var olan en eski hormonlardan birisidir. 750.000.000 yıldır Sargossa denizinde yaşayan planktonlar halen daha ergosterol üretmektedir. Bu ergosterol güneş ışığı maruziyeti sonrasında vitamin D₂'ye dönüşür. Fakat planktonlarda vitamin D₂ fonksiyonu tam anlaşılamamıştır [18]. 350.000.000 yıl önce omurgalı canlılar okyanuslarda evrime uğradığında ciltlerinde vitamin D₃'ü fotosensitivite ile yapma yeteneği kazandılar. Dinozorlar kalsiyumu devasa kemik iskeletlerine absorbe edebilmek için etkili yollara evrimleştiler. Bu dönemde vitamin D₃ önemli bir role sahip olması olasıdır. 65.000.000 yıl önce astroidin dünyaya çarpması ve büyük yangınlar çıkarmasından dolayı dünyaya güneş ışınlarının ulaşması engellendi ve bu nedenle UV ışınlarının yokluğunun dünya çapında vitamin D eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir. Bu yıkıcı dönemde minimum D vitamini ile gece kemiricilerinin evrimleştiği düşünülür. Memelilerin evriminde vitamin D eksikliği önemli bir role sahiptir [18].

İnsanlar için ilk bilinen vitamin D eksikliği ve bunun sonuçları kuzey Avrupa'nın endüstriyelmesi ile ortaya çıkmıştır. Kömürün yakıt olarak kullanılması ve hava kirliliğinin artışı, şehirleşme ile çocukların güneş ışığına maruziyetlerinin azalması ile kemiklerde deformasyon ile giden rikets ortaya çıkmıştır. Vücudun yetersiz güneş ışığı alması ile Avrupa'nın kuzey ve Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzeydoğu kesimlerinde 20. Yüzyılın başlarında bu bölgelerde yaşayan çocukların %80-90'ında tespit edilmiştir. 1919 ve sonrasında 1921 yılında yapılan çalışmalarda Mercury lambasının kullanıldığı riketsli çocuklarda dramatik bir iyileşme görülmüştür [19]. Bunun sonucunda ABD hükümeti riketsi önlemek için ailelerin çocuklarını güneşlendirmesi konusunda girişimlerde bulunmuştur [19]. Steenbock eğer çocukların güneşe maruziyeti ile rikets önlenabiliyorsa ineklerinde bu yolla sütlerindeki D vitaminin arttırılabileceğini öne sürmüştür [20]. Bunun sonucunda Avrupa ve ABD'de sütün D vitamini ile zenginleştirilmesi ile rikets eradike edilmiştir [19]. Fakat 1950'lerde İngiltere'deki hiperkalsemi salgınının D vitamini intoksikasyonuna bağlanması nedeni ile Avrupa'daki besinlerin D vitamini ile zenginleştirilmesi yasaklanmıştır [19].

1970'li yılların sonlarında, kandaki D vitamini seviyesinin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde etkili olduğu düşünülmekteydi. Fakat zamanla birçok dokuda (pankreas, meme, bağırsak, akciğer, gonadlar, T ve B lenfositler, mide, deri, beyin, kalp) VDR'nin varlığı belirlenince D vitaminin immun fonksiyonların regülasyonu, hücrel proliferasyon ve diferansiyasyonun regülasyonu ve hormon sekresyonunun regülasyonunda da etkili olabileceği anlaşılmıştır [21].

2.1.2. D vitaminin sentez mekanizması

Kolesterol prekürsörü 7-dehidrokolesterolün (7-DHC) insan vücudunda en yoğun olarak bulunduğu yer cilttir. Bunun en büyük sebebi, insanların dahil olduğu omurgalıların çoğunluğunda güneş ışınları ile D₃ vitaminin sentezinin en çok ciltte yapıyor olmasıdır. Sentez için ozon tabakasından 290 ve 315 nm dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışınlarının geçip dünyaya ulaşması gereklidir. Bunlar 7-dehidrokolesterolün çift bağı tarafından absorbe edilir ve B halka formu previtamin D₃ formuna dönüşür [22].

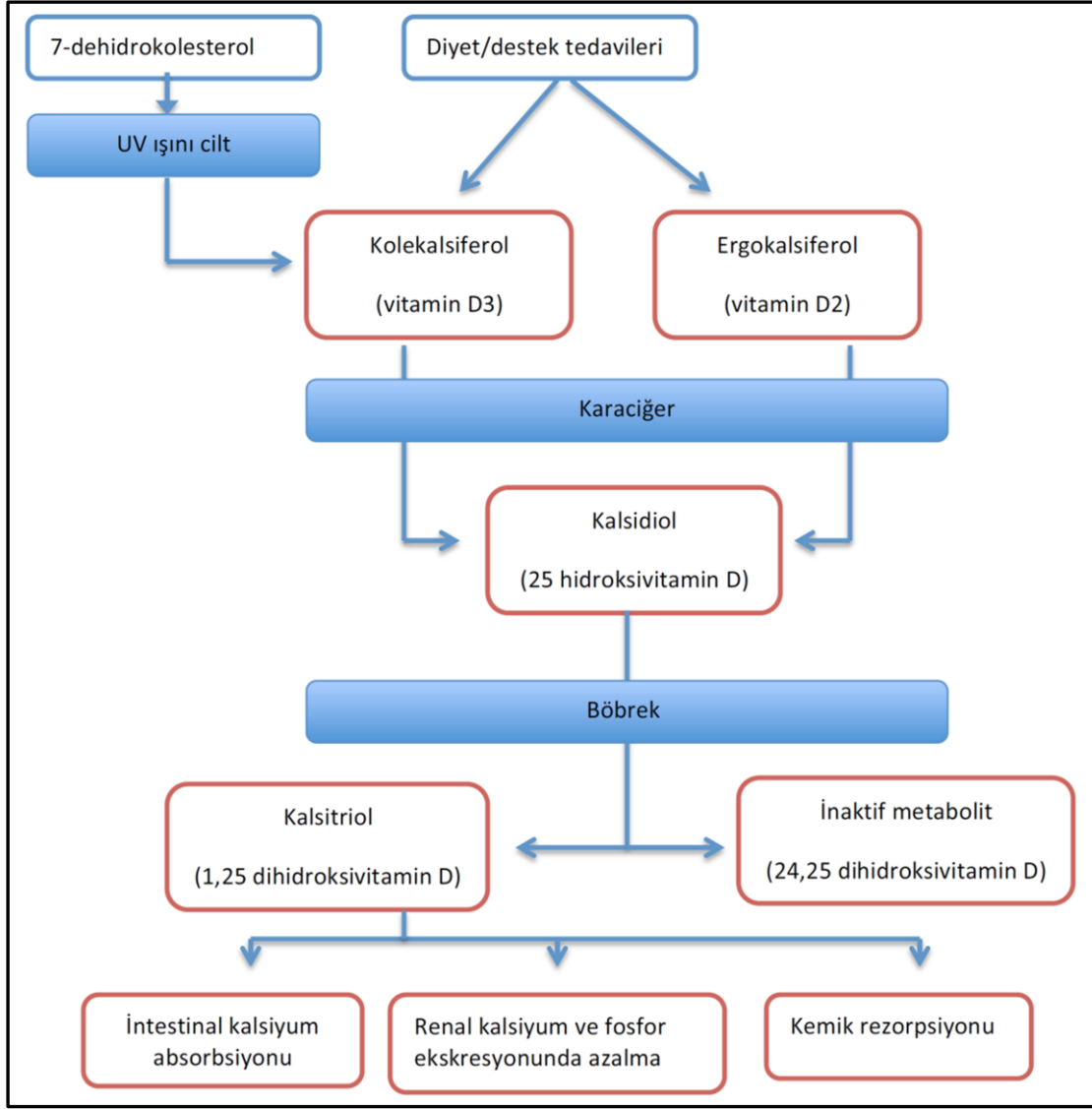
Biyolojik olarak inert bir madde olan pre D₃ vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir [15]. Vitamin D₃ oluştuğunda plazma

membranından ekstrasellüler alana atılır. Vitamin D3'ün çoğu damarsız bir alan olan epidermiste bulunur. Vitamin D3 difüzyon yolu ile damar yapılarının bulunduğu dermal alana geçerek, kapiller yataktaki vitamin D bağlayıcı proteine bağlandığı düşünülür. D3 vitamini bir α -1 globülin olan DBP'ye (D Vitamini Bağlayıcı Protein) bağlanarak karaciğere taşınır [23][24]. Güneş ışığına sürekli maruz kalan insanlarda D vitamini intoksikasyonu görülmez. Çünkü uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D3 alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden 7DHC'e dönüşebilir. Oluşan izomerlerin, kalsiyum metabolizması üzerine çok az etkili olduğu düşünülmektedir [25] [26].

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince bağırsaklarda venöz sisteme geçişte lenfatik sistemdeki şilomikronların içine girerek emilirler. Vitamin D (D2 veya D3) yağ hücrelerinde depo edilebilir ve salgılanabilir. Dolaşım sistemindeki taşınması DBP'ye bağımlıdır. Karaciğere ulaştıktan sonraki metabolizma diyetle alınan veya ciltte üretilen D vitamini için aynıdır [18].

Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hydroxylase enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D2] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D3] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenir. 25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 20-100 ng/ml arasında değişir. Daha çok tercih edilen sağlıklı olan aralık ise 30-60 ng/mL'dir [18]. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür [15]. Kalsidiol, DBP (D Vitamini Bağlayıcı Protein)'ne bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçer. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25- hydroxyvitamin D-1- α hydroxylase [1 α -OHase; veya CYP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)2D] dönüşür. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)2D vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir [3].

Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmının böbrek proksimal tubuluslarında olur. Birçok çalışmada 25(OH)D3'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)2D3'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı bildirilmiştir. 1- alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini



Şekil 2.2. D vitamini oluşumu ve etki mekanizması.

2.1.3. D vitamini fizyolojisi

1- α hidroksilaz enzimi gastrointestinal sistem, cilt, damarlar, meme epitelyum hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar gibi ekstrarenal sistemde de bulunur [28]. 1,25 (OH) $_2$ D'nin en çok kabul gören ekstrarenal sentezinin kanıtı, sarkoidoz gibi hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile giden granüloamatöz hastalıklardır. Bu durumda 1,25 (OH) $_2$ D'nin üretimi PTH'dan bağımsızdır ve akciğer ve lenf nodlarındaki aktif makrofajlar tarafından 25(OH)D'den üretilir. Plazma 1,25 (OH) $_2$ D konsantrasyonu, 25(OH)D ve renal enzim olan 1- α hidroksilaz ve 24- α hidroksilazın aktivitelere göre belirlenir. 1- α hidroksilaz enzimi öncelikle;

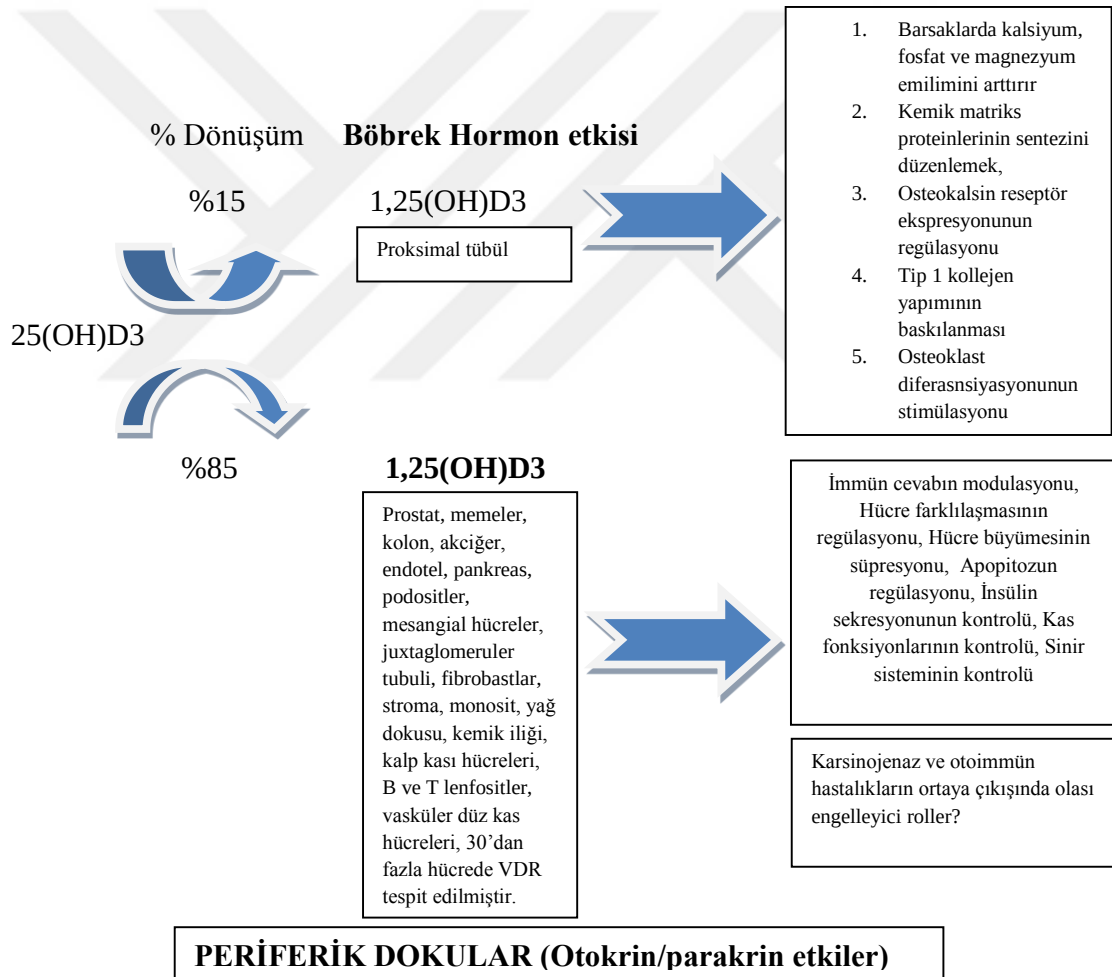
- PTH,
- Serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu,
- Fibroblast büyüme faktör 23 (FGF23) ile kontrol edilir [29].

Çoğunlukla plazma kalsiyum konsantrasyonu düşmesine bağlı olarak artan PTH sekresyonu ve hipofosfotemi enzimi stimüle eder ve 1,25 (OH)₂ D üretimini artırır [29]. Cevap olarak 1,25 (OH)₂ D, negatif feedback ile PTH üretimini ve salgılanmasını azaltır. Ayrıca hücre yüzeyindeki vitamin D reseptörleri (VDR) ile 1,25 (OH)₂ D kontrol edilir. Bu reseptörlerin azalması vitamin D aktivasyonun regülasyonunda önemli bir role sahiptir [30].

FGF23 renal proksimal tübüldeki 1- α hidroksilaz aktivitesini sınırlayarak 1,25 (OH)₂ D'nin renal üretimini inhibe eder. Bununla birlikte 24- α hidroksilaz ve ürünü inaktif bir metabolit olan 24,25 (OH)₂ D ekspresyonunu artırır [31]. Fosfatürik bir hormon olan 1,25 (OH)₂ D, FGF23'ü stimüle eder ve bir feedback aksı oluşturur. Deneysel çalışmalar FGF23'ün renal fosfat geri emilimini azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte 1,25 (OH)₂ D tarafından indüklenen gastrointestinal fosfat reabsorbsiyonunu önler [32].

1,25(OH)₂D vitamini, DBP (D Vitamini Bağlayıcı Protein)'ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. DBP ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Plazma DBP miktarı, sirkülasyonda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP'nin %5'i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. 25(OH)D veya 1,25(OH)₂D vitamini total miktarının yalnız %1'inin dolaşımda serbest bulunması, D vitaminin intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır. D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR steroid- retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindendir. VDR'lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13- 14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD'luk bir proteindir. VDR'leri barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır (Şekil 2.3). VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃ üreten yerlerdir. D vitamini reseptöre

bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere D vitamini yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE'ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretilir. 1,25(OH)₂D'nin hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır. Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır [15].



Şekil 2.3. Alfa hidroksilaz enzimini ve D vitamini reseptör (VDR) dağılımı.

2.1.4. D vitamini kaynakları

2.1.4.1. Besinler

İnsanlar için D vitaminin asıl kaynağı güneşe maruziyet olsa da [19][26], somon gibi yağlı balıklar [18] porsiyonunda (3,5 ons) 500-1000 IU D vitamini barındırmaları nedeniyle mükemmel D vitamini kaynağıdır. Fakat Amerika'daki somon çiftliklerindeki balıkların diyeti yabani somonlara göre daha az D vitamini içermesi nedeni ile %10-25 daha az D vitamini içerirler [33]. Amerika Birleşik Devletlerinde D vitamini ile zenginleştirilmiş gıdalar arasında süt, portakal suyu, bazı ekmekler, margarinler, peynirler ve yoğurt yer almaktadır. Avrupa'da İsveç ve Finlandiya'da besinler D vitamini açısından zenginleştirilmiştir. Fakat geri kalan Avrupa ülkelerinde halen D vitamini ile yiyeceklerin zenginleştirilmesi yasaktır. Norveç'te somon çiftliklerindeki balıklara balık yağı verilmektedir ki, bu da yabani somonlar ile aynı miktarda D vitamini içermektedir. Güneşte kurumuş mantarlar D2 için doğal kaynaklardır. Çok çeşitli D vitamini takviyeleri dünya çapında bulunmaktadır [19], [26], [33].

2.1.4.2. Güneş ışığı

D vitamini ihtiyacının %95 kadarı, güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenen formu kolekalsiferol (vitamin D3) dür. Vitamin D düzeyini belirlemede UV ışığa maruz kalma şekli ve süresi etkilidir. Güneş ışığında üç tür ultraviyole ışın vardır. UV-A ışını uzun dalga (320-400 nm) boyundadır ve deriye penetre olarak melanositleri etkiler. Güneş kremi UV-A ışını engelleyemez. Bu ışın camı kolaylıkla geçer. Cildin vitamin D yapmasını UV-B ışını sağlar. UV-B kısa dalga boyundadır (280-320 nm) ve güneş yanığına neden olur. Fakat deriye penetre olmaz. Güneş kremi bu ışını engelleyebilir. UV-B ışını camı geçemez. Doğal olarak camın arkasından aldığımız güneş ışını vitamin D sentezinde etkili değildir. UV-C ışını en kısa dalga boyundadır (200-280 nm) dünya yüzeyine erişmez. Güneş ışınlarının yeryüzüne eğik veya dik geliyor olması yeryüzüne ulaşan UV radyasyon miktarını etkiler [34].

İlkbahar, yaz ve son bahar boyunca vitamin D oluşması için yeterli UVB fotonları yeryüzüne ulaşır. Fakat zenith açısı (güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı) genişledikçe UVB fotonlarının alması gereken mesafe artar. Bunun sonucu olarak UVB ışınlarını absorbe eden ozon tabakası tüm UVB ışınlarını yeryüzüne ulaşmadan

yok eder. Bu sebepler, D vitamini üretiminin niçin yükseklik, günün zamanı, mevsim gibi durumlardan etkilendiğini açıklar [33], [35], [36]. Dar zenith açısı yazın, öğlen vakti ve Ekvatora yakın enlemlerde bulunurken, geniş zenith açısı ise kışın, erken öğleden önce ve öğleden sonra geç saatlerde ve yüksek enlemlerde bulunur [15].

2.1.5. D vitamini sentezine etki eden diğer faktörler

2.1.5.1. Enlem ve mevsimsel değişiklik

D vitamini kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamin sentezlenmektedir [37].

2.1.5.2. Atmosferin özellikleri

Bunlardan ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunmaktadır. Ayrıca, ozon tabakası maksimum miktarda ilkbaharda bulunurken, sonbaharda en düşük seviyede bulunmaktadır. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde %10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır [37].

2.1.5.3. Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği

Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir. Havadaki aerosoller de önemli bir faktör teşkil etmektedir. Nitekim Avrupa'da endüstri devrimi döneminde raşitizmin %80-90 gibi oranlarda görülmesinin en önemli nedenidir [37].

2.1.5.4. Melanin

Cildimizde bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucumuzdur. Melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezlettiren 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve pro D3 vitamini ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Ciltte melanin miktarı arttıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir.

2.1.5.5. Yaşlanma

Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır [38], [39].

2.1.5.6. Güneş gören cilt alanı

Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Özellikle Arap ülkelerinde yapılan yayınlarda, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engelleyerek D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir [40].

2.1.5.7. Güneş koruyucular

UVB ve son zamanlarda UVA (321–400 nm) ışınlarını absorbe etmek için üretilen bu ürünler aynı zamanda cildin D vitamin yapımını engellemektedir. Mor ötesi ışınlarının D vitamin sentezi özelliğinden yararlanmak istiyorsak, kısa süreli olarak ve güneş koruyucusuz güneş ışınlarına maruz kalınmalı ancak sonrasında güneş koruyucu sürülmelidir [37], [41].

2.1.5.8. Obezite

Vücut kitle indeksi ile 25(OH)D3 arasında ters kolerasyon vardır. Subkutenöz ve visseral obezite arttıkça D vitamini düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur [42]. Bazı çalışmalarda, D vitaminin yağda eriyen bir vitamin olmasından dolayı adipoz dokuda sekestre olduğu düşünülmektedir [43], [44].

2.1.6. D vitamini düzeyi

D vitaminin yeterliliğinin en iyi göstergesi serum 25(OH)D konsantrasyonudur [45]. En düşük D vitamini sınırı toplumun coğrafyası ve güneşe maruz kalmasındaki değişikliklere bağlıdır (aralık 8'den 15 ng/ml). Fakat sağlıklı bir kemik metabolizması ve diğer sistemlerin sağlığı için uygun bir düzey tam olarak belirlenememiştir. Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine (IOM) 20 ng/ml'nin çoğu birey için yeterli olduğu kanısına varmıştır. Öte yandan diğer uzmanlar [Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric

Society)) yaşlı bireylerde düşme riskini azaltmak için en düşük seviyenin 30 ng/ml olmasını önermektedir [46], [47].

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği 2016 Kılavuzuna göre; TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu serum 25(OH) vitamin D düzeyi >30 ng/ml (75 nmol/L) durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml (50 nmol/L) vitamin D eksikliği, <10 ng/ml (25 nmol/L) ciddi vitamin D eksikliği olarak kabul etmektedir [48].

2.1.7. D vitamini gereksinimi

Bahar ve yaz aylarında saat 10⁰⁰ ile 15⁰⁰ arasında ciltte minimal eritem oluşturacak şekilde bacaklar ve kolların 5-15 dakika güneşlendirilmesi genellikle günlük D vitamini ihtiyacını karşılar [2]. Fakat daha öncede belirtilen farklı etkenlerden dolayı bireylerin çoğu yeterli D vitaminini günlük sentezleyemezler.

2010 yılında Amerika Tıp Enstitüsü (IOM) günlük kalsiyum ve D vitamini gereksinimini bir rapor ile açıkladı. Tavsiye edilen (Recommended Dietary Allowance - RDA) D vitamini; 1-18 yaş çocuklar ve 70 yaşına kadar olan yetişkinler için günlük 600 internasyonel ünite-IU (15 mcg)'dir. 71 yaşından sonra RDA 800 IU'dir [45]. Hamile kadınlar ve emziren anneler için, tavsiye edilen günlük 600 IU'dir. Vitamin D, gıdalarla veya vitamin D takviye preparatları ile alınabilir. Günlük vitamin D alımı azdır; aynı zamanda güneşe maruziyetleri de yeterli değildir. Bu nedenle, daha yaşlı bireylerde günlük takviye 600-800 IU olmalıdır. Sürekli iç mekânlarda bulunan, diğer yüksek risk faktörlerini taşıyan ve 25(OH)D düzeyi düşük olan yaşlılarda bu seviye daha da yukarı çekilebilir [49].

Bebeklerde 12 aya kadar olan süreçte hesaplanan günlük ihtiyaç 400IU'dir. Anne sütü alan bebeklere mutlaka D vitamini takviyesi verilmelidir. Çünkü anne sütü D vitamini açısından fakirdir. Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği, bebeklerin doğumdan itibaren 400 IU D vitamini desteği almalarını şiddetle tavsiye etmektedirler [50].

Çoğu bebek maması 400 unit/L D vitamini içermektedir. Bebek mama ile beslense bile yeterli D vitaminini günlük 1000 ml mama almadıktan sonra alamaz. Bunlar göz önüne alınarak mama ile beslene bebeklere de D vitamini takviyesi yapılmalıdır [50].

Kalsiyum ve D vitamininin günlük alım tavsiyelerinin hepsi iskelet sistemi üzerindeki yararları göze alınarak yapılmaktadır. D vitamininin iskelet sistemi dışı yararlı etkileri halen tartışmalıdır. Bu nedenle net bir günlük D vitamini alım tavsiyesi yapılamamaktadır [51].

Tahmin edilen günlük D vitamini ihtiyacı değişkendir ve güneş maruziyeti ve yaşanan yerdeki şartlara çok bağımlıdır. IOM komisyonu günlük diyetle alınması gereken D vitamini takviyesini minimum güneş maruziyetini göze alarak hesaplamıştır. Düzenli güneşe maruz kalmak riketsin önlenmesi için yeterli miktarda D vitamini sentezinin yapılmasını sağlar. Fakat coğrafik bölge, mevsim, güneş kremi, cilt pigmentasyonu gibi nedenlerden etkilenir [52].

2.1.8. D vitamini fonksiyonu

2.1.8.1. Kemik üzerine etkileri

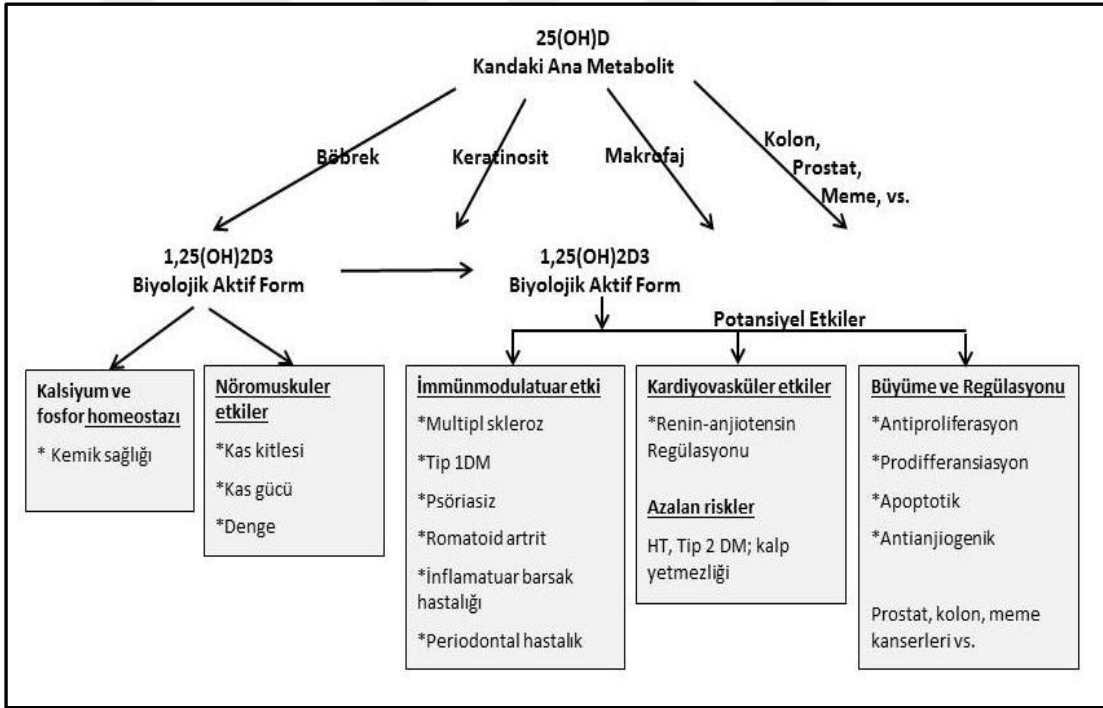
Vitamin D'nin en önemli fonksiyonlarından birisi serum kalsiyum ve fosfor seviyesini metabolik fonksiyonlar, transkripsiyon düzenlenmesi ve kemik metabolizması için sağlıklı bir fizyolojik aralıkta tutmasıdır. 1,25(OH)D ince bağırsakta VDR ile etkileşmesi sonucunda intestinal kalsiyum Emilimi %10-15'lerden %30-40'lara çıkar. Ayrıca fosfor Emilimi de %60-80'lere çıkar. 1,25(OH)₂ D vitamininin kemik rezorbsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH, ne de 1,25(OH)₂ D vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂ D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (Reseptör Activator Nucleus Factor- K β) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır. 1,25(OH)₂ D vitamini renal kalsiyum ve fosfor geri Emilimini artırır [14].

Düşük D vitamini düzeyi, eğer çocukluk çağında başlamışsa iskelet yapısında değişikliklerle seyreden “Rickets Hastalığı”na, epifizler kapandıktan sonra meydana geldiyse kas güçsüzlüğü, halsizlik, yaygın kas ve kemik ağrılarıyla seyreden “Osteomalazi”ye sebep olmaktadır [53]. Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile kırık riski arasında da ilişki olduğu, 25(OH)D düzeyi düştükçe kırık riskinin arttığı saptanmıştır [54].

2.1.8.2. Kemik dışı dokulara etkileri

D vitamini reseptörleri beyin, hipofiz, tiroid, meme, kalp kası, karaciğer, böbrek, deri, kolon ve ince bağırsak, prostat bezi, gonadlar, osteoblastlar, monoküler hücreler, lenfositler ve pankreas adacık hücreleri gibi pek çok dokuda bulunmaktadır [55].

Aktif D vitamininin sinyal ileti sistemlerini uyarak oluşan ve etkisi hızla başlayan non-genomik etkileri de bulunmaktadır. 1,25(OH)2D3'ün en iyi bilinen non-genomik etkisi kalsiyumun hücre içine geçişini uyarmasıdır. Bunu plazma membran reseptörü, MAP kinaz ve cAMP üzerine etki göstererek gerçekleştirmektedir. İkincil haberci yardımıyla oluşan diğer non-genomik etkileri pankreasın β hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve bağırsakta da görülmektedir [56].



Şekil 2.4. D vitamini reseptörleri.

2.1.9. D vitamini eksikliği sıklığı

Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir. Aynı ülkede farklı coğrafi bölgelerde bile D vitamini değişkenlik göstermektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda %90’a varan yetersizlik ve %70 civarında eksiklik olduğu gösterilmiştir [57], [58]. Avrupa, Ortadoğu ve Asya’da

yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin %30-80 arasında değiştiği gözlenmiştir [59].

2.1.10. D vitamini eksikliği

Semptomatik D vitamini eksikliği hipokalsemi ve/ veya hipofosfatemi, rikets, osteomalazi ile karakterizedir. Çoğu gelişmiş ülkede artık yaygın değildir. Fakat subklinik D vitamini eksikliği yaygındır. Osteoporoz, düşme riskinde artış ve kırık ihtimalinde artış ile ilişkilendirilir. D vitamini depoları yaş ve özellikle kışları düşer [35][60].

Bu nedenle D vitamini eksikliğinin tanı-tedavisi kas-iskelet sistemi ve ayrıca immün sistem, kardiyovasküler sistemler gibi iskelet sistemi dışındaki sistemler için de önemlidir [3].

D vitamini eksikliğinin birçok sebebi vardır. Bunlar alım ve emilim azlığı, güneş ışığı eksikliği, artmış hepatik katabolizma, azalmış endojen sentez (karaciğerde 25-hidroksilaz veya böbrekte 1 alfa hidroksilaz azalması ile) veya end-organ D vitamini direncidir.

Eksiklik nedenleri: Deride sentezin azalması, koyu tenli kişiler, yaşlılar, güneşe az maruz kalma, biyoyararlanımın azalması, obezite, malabzorbsiyon (Çölyak hastalığı Crohn Hastalığı kistikfibrozis), yağ malabzorbsiyonu, katabolizmayı artıran ilaçlar (antikonvülsan ilaçlar, glukokortikoidler), 25(OH)D sentezinin azalması (karaciğer yetmezliği), 25(OH)D atılımının artması (nefrotik sendrom), 1,25(OH)2D sentezinin azalması (kronik böbrek yetmezliği), hiperfosfatemi, genetik hastalıklar (D vitamini bağımlı rikets, otozomal dominant hipofosfatemikrikets, X-bağımlı hipofosfatemikrikets), tümör nedenli (osteomalazi, tümörün fibroblast büyüme faktörü salgılaması), granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, bazı lenfomalar), makrofajlarda 1 α - aktivitesinin artışı, hipertrioidizm [48].

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemektedir. Fakat bazı özellikli gruplarda D vitamini düzeyi ölçülmelidir:

Osteomalazi, raşitizm, osteoporoz hastaları, hiperparatiroidi, gebelik ve laktasyon sürecinde olanlar, düşme öyküsü olanlar, non-travmatik kırıkları olanlar, yaşlı bakım evinde yaşayanlar, günün önemli kısmını kapalı alanlarda geçirenler [48].

2.1.10.1. Klinik bulgular

D vitamini eksikliğindeki bulgular, eksikliğin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Hastaların çoğunda orta ve hafif derecede eksiklik söz konusu olduğu için çoğu asemptomatiktir. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalın fosfat genellikle normaldir. Hastaların yarısına yakınında serum PTH seviyesi yaklaşık 20 ng/dl'den az olacak şekilde artmıştır [61]. Düşük D vitamini olan ve sekonder PTH yüksekliği olan hastalarda kemik kaybı artışı, düşük kemik dansitometrik ölçümler ve kırık riski söz konusudur [62][63].

2.1.10.2. Tedavisi

Tedavi kullanılan D vitamini ürününe göre değişiklik göstermektedir. Eğer mümkünde ergokalsiferol yerine kolekalsiferol kullanılması önerilmektedir [64]. Tedavi, hastanın kişisel özelliklerine ve D vitamini seviyesine bağlıdır. Kişinin D vitamini emilimi, D vitaminin karaciğer ve böbrekte dönüştürülme özellikleri tedavide göze alınması gereken durumlardır.

Normal emilimi olan hastalarda her 100 ünite serumda yaklaşık 0.7-1.0 ng/ml D vitamini yükselmesine yol açar [65]–[67].

Ciddi yetmezliği olan bireylerde tedavi yaklaşımlarından birisi 6-8 hafta boyunca haftada bir gün olacak şekilde 50000 IU D2 veya D3 (ülkemizde D3-kolekalsiferol bulunur), takibinde günlük 800 IU replasmanı yapılmasıdır. Serum 25(OH)D seviyesi 30 ng/ml olması hedeflenmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda tedaviye 3-6 hafta daha haftalık 50.000 IU'luk dozlarla devam edilebilir. Serum hedefine ulaşıldıktan sonra hastanın yaşına uygun olarak günlük tavsiye edilen miktarda D vitamini alması gerekir [48].

Serum değeri 20-30 arasında olan hastalarda günlük alması gereken miktara ek olarak 600-800 IU D vitamini eklenmelidir. Serum D vitamin seviyesini 30 ng/ml üzerine çıkarmak için yaklaşık 1500-2000 ünite günlük verilmelidir [48].

Malabsorbsiyonu olan bireylerde günlük 10.000-50.000 IU D vitamini ihtiyacı söz konusu olabilir [68].

D vitamini seviyesi 88 ng/ml üzerine çıktığında hiperkalsiüri görülmektedir. Günlük önerilen en fazla replasman dozu 4000 IU'dur [46].

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfa-kalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde aktif D

vitamini (kalsitriol) kullanılmalıdır. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir. Serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir [48].

D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş: 1000 mg/gün, >70 yaş: 1200 mg/gün) [45].

2.1.11. D vitamini ve kemik doku dışı etkilerine bakış

2.1.11.1. Kas güçsüzlüğü

Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini seviyesini (<10 veya <20 ng/ml) çocuklar ve yaşlı bireylerde kas güçsüzlüğü ile ilişkilendirmiştir [69]–[73]. Fakat randomize kontrollü çalışmalarla; halen kas güçsüzlüğünün iyileşmesi ve kas fonksiyonu için optimal D vitamini dozu belirlenememiştir. 29 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde; genel kas kuvveti artışı düşük seviyededir fakat bu önemli bir ilerleme olarak ele alınmıştır [74].

2.1.11.2. Düşme

D vitaminin düşme üzerine etkileri çelişkilidir. Vitamin düzeyi düşük olan kişilerde günlük yaklaşık 700-1000 U/d yapılan replasman sonrasında düşme riskinde azalma olduğunu gösteren meta analizler vardır [75]–[78].

2.1.11.3. Kanser

Kanser ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişki D vitamini seviyesi ile bağlantılıdır. 1930’lu yılların aksine şu anda D vitamini, hücre proliferasyonu ve kanser ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma vardır. İn vitro olarak yapılan bir çalışmada aktif hormon ve metabolitlerinin hücre proliferasyonunu azalttığı ve bunu etkileyen çok sayıda genin aktivasyon ve inaktivasyonunda etkili olduğunu göstermiştir [5]. Bir hayvan çalışmasında vitamin D reseptörünün yokluğu (VDR) meme ve ince bağırsak kanseri için predispozan etki oluşturmuştur [79]. Gözlemsel çalışmalar D vitamini eksikliğini neredeyse tüm kanserler ile ilişkilendirmiştir [80], [81]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir çalışmada en çok kolon kanseri ile ilgili bir bağlantı olduğu ortaya konulmuştur [82]. Sonrasında 9 vaka kontrolü çalışmanın meta analizi ile bu ilişki tekrar gösterilmiştir [83]. Meme kanseri ile ilişkisini göstermeye çalışan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Prospektif çalışmaların yer aldığı bir meta-analizde post-menopozal kadınlarda D vitamini seviyesi ile kanser

riski arasında ters ilişki bulunmuştur [84]. Ek olarak bazı gözlemsel çalışmalarda yüksek D vitamini seviyesi (40'ın üstü 20-30 ng/ml) nispeten daha düşük seviyeler ile karşılaştırıldığında artmış pankreas kanser riski gösterilmiştir [85], [86].

Sonuçta kanser ve D vitamini ilişkisi arasındaki çelişki sonuçlara cevap bulabilmek için halen çalışmalar devam etmektedir.

2.1.11.4. İmmün sistem

D vitamini neredeyse tüm immün sistem hücreleri üzerinde etkilidir. Dentritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler VDR eksprese ederler. Böylece VDR-D vitamini kompleksi doğal ve kazanılmış immün sistemde birçok açıdan etki eder. Buna rağmen; D vitamini takviyesi ile normal vitamin düzeyi elde edilmesi sonucunda üst solunum yolu enfeksiyonu riskinde azalma görülmemiştir. Gözlemsel çalışmalar; D vitamini eksikliği ile tip 1 DM, multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Amerika'da yapılan, 7 milyondan fazla askeri personelin dahil edildiği prospektif vaka-kontrollü bir çalışmada; D vitamini seviyesi 20 ng/ml altında olan kişilerde ileride multipl skleroz gelişmesi ihtimali iki kat fazla bulunmuştur [87]–[90].

Fakat henüz bu D vitaminin otoimmün hastalıkları engellediğini gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur.

2.1.11.5. Kardiyovasküler sistem

Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini ile hipertansiyon ve kardiyovasküler olay arasında bağlantı olduğunu göstermiştir [91]. Fakat çoğu randomize kontrollü çalışma D vitamini takviyesinin kardiyovasküler sistem üzerinde olan faydasını göstermemiştir.

2.1.12.6. Nöropsikiyatrik etki

VDR ve 1 alfa hidroksilaz insan beyinde eksprese edilmektedir [92]. Bu sebeple, nörol proliferasyon, farklılaşma, migrasyon ve apoptosizde D vitaminin rolü olabileceği düşünülmektedir [93], [94]. Ayrıca prenatal vitamin D eksikliğinin şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların gelişmesinde etkili olabileceği öne sürülmüştür [95]. Depresyon veya Alzheimer tanılı hastaların D vitamini seviyesi düşük bulunmuştur. Gözlemsel çalışmalardan oluşan bir meta analizde Mini-mental

durum değerlendirme skoru düşük olan kişilerin D vitamini seviyesi de düşük bulunmuştur (20 ng/ml altı ile üstü karşılaştırıldığında) [96]–[98]. Fakat halen randomize kontrollü çalışmaların yapılarak bu ilişkinin net olarak ortaya konulması gereklidir.

2.1.11.7. Gebelik

Bazı gözlemsel çalışmalar, D vitamini seviyesi ile gebelik komplikasyonları arasında ilişkiler bulmuştur. 31 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde; serum D vitamini konsantrasyonundaki düşüklük, artmış gestasyonel DM, preeklampsi ve yaşına göre küçük gestasyonel yaşlı bebekler ile ilişkilendirilmiştir [99].

2.1.11.8. Diyabet

Tip 1 DM ve tip 2 DM'nin vitamin D seviyesi ile bağlantısı olduğunu gösterebilecek çok sayıda sebep vardır [4]. Tip 1 DM için bu bağlantı D vitaminin immün sistem üzerindeki söz konusu etkileri ile ilişkilendirilebilir. Tip 2 DM için ise, potansiyel mekanizma beta hücre aktivasyonu kadar insülin sensitivitesindeki artış ile kurulabilir [4].

2.1.12.8.1. Tip 1 DM

Çoğunlukla vaka kontrollü olan bazı gözlemsel çalışmalar; erken infantil dönemde yapılan D vitamini takviyesinin %30 oranında tip 1 DM gelişme riskini azalttığını göstermiştir [100]. Fakat, D vitamini takviyesinin çocuklukta Tip 1 DM insidansı üzerine etkisi olup olmadığını gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur.

2.1.12.8.2. Tip 2 DM ve metabolik sendrom

D vitamini seviyesi obez ve tip 2 DM tanılı kişilerde daha düşüktür. Ama bunun sonuçları tam net değildir. Neredeyse tüm insan çalışmalarında düşük 25(OH)D konsantrasyonları obezite ile ilişkilendirilmiştir [101]. 40.000'den fazla kişinin alındığı bir genetik çalışmada yüksek vücut kitle indeksi (BMI) 25(OH)D seviyesini düşürmektedir. Karşıt olarak düşük D vitamini seviyesinin obezite üzerine etkisi oldukça küçüktür [102].

Bazı kesitsel ve prospektif kohortlarda tip 2 DM ve metabolik sendromun bir parçası olan durumlar düşük vitamin D seviyesi ile ilişkilendirilmiştir [103]. Örnek

olarak 21 prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde serum 25(OH)D seviyesi ile Tip 2 DM arasında ters ilişki saptanmıştır [8].

Fakat mevcut hastaya müdahale edilen çalışmalar negatif veya sadece sınırlı yararlarının olduğunu göstermişlerdir [104]–[106]. Sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, D vitamini takviyesinin glukoz seviyesi ve diyabet gelişimi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir [107]. Bununla birlikte Yeni Zelanda’da yaşayan Asyalıların D vitamini düşük olanlarının alındığı bir çalışmada, 6 ay D vitamini replasmanı sonrasında insülin sensitivitelerinin geliştiği gösterilmiştir [108].

2.2. Hemoglobin A1c

1970 yıllardan beri bilinen glikoz kanda post-translasyonel yol ile nonenzimatik olarak birçok proteine bağlanmaktadır [10]. Bu reversibl (aldmine) ve irreversibl (ketoamine) olarak gerçekleşmektedir. Kan şekeri konsantrasyonundaki yükselme sonucunda aldiminler oluşur fakat bunlar kan şekeri normale döndüğünde proteinden ayrılırlar. Ketoamin form ise protein metabolize olana kadar irreversibl olarak proteinde kalır. Bu nedenle ölçülen glikolize hemoglobin sadece hemoglobinde sabit olan ketoamin formunu ölçer. Bu form iki- üç aylık ortalama kan şekerini gösterir, akut dalgalanmaları göstermez.

Ortalama kan şekerini 2-3 aylık bir periyodu kapsayacak şekilde göstermesinden dolayı glikolize hemoglobin (A1C, veya hemoglobin A1C, veya glikohemoglobin, veya HbA1C) kullanılır. Yeni kan dolaşımına giren eritrositlerin hemoglobinlerinde glikoz düşük seviyededir. Eritrositlerin hücre zarları glikoza geçirgen olmasında dolayı kan şekerindeki dalgalanmalardan direk etkilenmektedir ve bu hemoglobin–glikoz bağı hemoglobin metabolize olana kadar devam etmektedir. Günlük ortalama %1 eritrosit parçalanmaktadır ve eşit miktarda da yapım olmaktadır. Böylece, A1C ortalaması dinamik olarak değişir ve eritrositlerin ömrü kadar olan sürelik ortalama kan şekerini gösterir [11]. HbA1C 2-3 aylık ortalama kan şekerini göstermekte altın standart olarak kullanılmaktadır ve standardizasyonu önemlidir [12]. Bu nedenle tip 1 ve tip 2 DM hastalarının takiplerinde hba1c kullanılmaktadır [13].

Kan şekeri-A1C ilişkisi birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda ortalama glukoz genellikle kapiller kan şekeri ölçümlerine dayanmıştır [11], [13], [109], [110]. Örnek olarak;

- Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması [The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)] günlük 7 kez ölçüm ile kan şekeri ortalamasını hesaplamıştır. Bunu da; Tip 1DM tanılı hastaların üç ayda bir ölçülen A1C sonuçlarını ortalama kan şekeriyle dönüştürerek karşılaştırma yapmıştır. Sonuç olarak güçlü bir bağlantı bulunmuştur [109].
- Daha küçük bir çalışmada sürekli glukoz monitörizasyonu (Continuous Glucose Monitoring-CGM) ortalaması ile tip 1 ve 2 DM tanılı 25 hastanın üç aylık A1C seviyeleri ortalama kan şekeri değerine dönüştürerek karşılaştırma yapılmıştır [13].
- Uluslararası bir çalışmada [A1C'den elde edilen ortalama glikoz (A1C – Derived Average Glucose - ADAG) çalışması], 507 kişinin (268 tip 1 DM, 159 tip 2 DM, 80 diyabet olmayan) CGM ve evde kan şekeri ölçümü ile hesaplanmış ortalama kan şekeri değeri ile A1C'den elde edilen ortalama kan şekeri değeri karşılaştırılmıştır [111].

2.2.1. Hemoglobin A1C değerlendirilmesi

Geçmişte laboratuvar şartlarının standardizasyonu yeterli olmaması ve farklı test metodlarının kullanılması nedeni ile A1C değerlendirmesi yeterli değildi [112]. Amerika'da sürdürülen Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı [National Glycohemoglobin Standardization (NGSP)] ile %90'ın üstünde başarı elde edilmiştir [113]. Ek olarak, son dönemde dünya çapında A1C değerlendirmesinde tüm yöntemlerden daha güvenilir olan HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) bulunmuştur. Bu referans sistem ile A1C sonuçları küresel olarak geçerli olan SI (Système International) ünitesi (mmol/mol) ve NGSP ünitesi olarak verilmektedir [12].

Hesaplanmış ortalama kan şekeri (eAG), kendi kendine ölçüm yapan hastalar için daha geçerli bir değerdir. Eğer HbA1c ve eAG arasında uyumsuzluk varsa başka faktörleri göz önüne almamız lazımdır. Eğer eAG daha yüksekse, yemek sonrası kan şekerinin pik yaptığı zaman ölçüm yapılmadığı; düşük ise hastanın fark etmediği hipoglisemi dönemlerinin olabileceğini göstermektedir.

2.2.2. HbA1c hatalı ölçüm nedenleri

Uluslararası standart HbA1c ölçümü ile teknik problemler ortadan kaldırılsa da, hasta ile ilgili bazı sorunlardan kaynaklı olarak hatalı ölçümler yapılabilir.

- A1C değeri hastanın eritrositlerinin yaşam süreleri ile ilgilidir. Eğer demir eksikliği, B12 ve folat eksikliği anemisi gibi sebepler ile eritrositlerin yaşam süresi uzamış ise yanlış yüksek sonuçlar ortaya çıkabilir.
- Diğer taraftan da eğer eritrosit yaşam süresi kısalmış ise düşük A1C seviyeleri ortaya çıkar. Hemolizi olan, demir, B12 veya folat eksikliği tedavisi gören, eritropoetin kullanan hastalarda bu karşımıza çıkabilir [114]–[117].
- Kronik böbrek hastalıkları olanlarda A1C seviyesi yalancı düşük veya yüksek çıkabilir. Örnek olarak, hasta hemodiyalize giriyor veya eritropoetin kullanıyor ise düşük sonuç alınabilir [114].

2.2.3. Etnik farklılıklar

Bazı çalışmalar benzer plazma glikoz seviyesine sahip farklı etnik kökenli kişilerde A1C seviyesinde değişiklikler olabileceğini göstermiştir. Afrika, Amerika, Latin Amerika, Asya kökenli kişilerde A1C ortalaması beyaz ırka göre daha yüksek bulunmuştur [118], [119].

2.3. Diabetes Mellitus (DM)

Dişabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreder. DM klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi klinik belirtiler ile ortaya çıkar. Kimi zaman da retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonları ile karşımıza gelir [120].

2.3.1. Epidemiyoloji

Diabetes Mellitus'un tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır. Diyabet sinsi seyirli bir hastalık olduğundan prevalansının saptanması da güçlük yaratmaktadır. Hemen hemen tüm toplumlar da görülmesine karşın diyabet prevalansı ırka bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin'de %1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Naurulularda veya Arizona'daki Pima Kızılderililerinde %20-45'e kadar çıkabilmektedir [121]. Bugün yeryüzünde diyabet prevalansı en yüksek topluluk pima yerlileridir. Aksine, Alaska yöresi Eskimolarında prevalans oldukça düşüktür. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik seyrettiğinden, gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin, bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization)'nın yaptığı çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın başlarında da 300 milyona ulaşması beklenmektedir [121], [122]. Amerika'da 20-74 yaş grubunda toplumda diyabet prevalansı %6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının oranının %50 civarında olduğu bildirilmiştir [123]. Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜRDEP)'na göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur [124].

2.3.2. Tanı

Amerikan Diabet Birliği (ADA), DM tanı kriterlerini 1997'de belirlemiştir ve sonrasında 2013 ve 2010 yıllarında güncellemiştir [125]. Tanı 4 temel bozukluk üzerine kurulmuştur: glikolize hemoglobin (HbA1C), açlık plazma glukozu (APG), rastgele ölçülen plazma glukozu, bozuk oral glukoz tolerans testi (OGTT). Bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) diyabet için artmış risk faktörü olarak kabul edilmektedir [126]. Bir kişinin OGTT esnasında APG 100 mg/dl, 2. saat glukozu 140 mg/dl'nin altında ise normal kabul edilmektedir.

DM için artmış risk faktörleri:

- IFG** APG'nin 100 ile 125 mg/dl (5,6 ile 6,9 mmol/L), 75 gr OGTT esnasında 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dl altında olması,
- IGT** APG 100 mg /dl altında, 75 gr OGTT esnasında 2. saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl (7,8 ile 11.0 mmol/L) arasında olması,
- IFG+IGT** APG 100-125 mg/dl, 75 gr OGTT esnasında 2. saat plazma glukozu 140-199 mg /dl olması,
- A1C** Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C değeri 5,7 ile 6,4 (39 ile 46 mmol /L) arasında olanlar [127].

Tablo 2.1. DM için ADA tanı kriterleri [125].

1. $A1C \geq \%6,5$ (48 mmol/mol)
VEYA
2. $APG \geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/L) ; en az 8 saatlik açlık sonrasında
VEYA
3. Semptomatik bir hastada rastgele plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
VEYA
4. OGTT esnasında 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) ; test 75 g glukozun suda çözündürülmesi ile yapılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2006 yılında diyabet tanı kriterlerini $APG \geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/L) veya OGTT 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olarak tanımladı.

2011 yılında, $A1C \geq \%6,5$ tanısal kriter olarak aldı. 6,5 altındaki değerlerde plazma glukozunun kullanılması gerektiğini belirtti [128]. WHO'ya göre bozulmuş glukoz toleransı (IGT) APG'nin 126 mg/dl (7,0 mmol/L) ve OGTT'de 2. saat 140 mg/dl üstünde fakat 200 mg/dl'nin altında olmalıdır. Bozulmuş açlık glukozu (IFG) açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dl altında olması olarak tanımlanmıştır [127].

2.3.3. Diyabetin sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliğinin Diyabet Sınıflandırması [125]

1. Tip 1 DM;

- a) İmmünolojik tip,
- b) İdiyopatik tip.

2. Tip 2 DM

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu.

3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınması gebeliktir).

4. Diğer spesifik tipler;

- a) Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt,
- b) İnsülin etkisinde genetik defekt,
- c) Ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreotektomi, pankreatit, hemokromatozis),
- d) Endokrinopatiler (akromegali, Cushing sendromu, glukagonom, feokromasitoma, hipertiroidi, karsinoid sendrom, primer hiperaldosteronizm, hiperprolaktinemi, otoimmün poliglandüler sendrom, POEMS sendromu, büyüme hormonu eksikliği, hiperparatiroidi, somatostatinoma, pankreatik kolera sendromu, MEN sendromu),
- e) İlaç ya da kimyasallara bağlı (tiyazid diüretikler, beta blokerler, glukokortikoidler, psikoaktif ajanlar, antikonvülzanlar, antineoplastik ajanlar, antiprotozoal ajanlar, katyonlar),
- f) Enfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus..),
- g) İmmün diyabetin diğer şekilleri,
- h) Diğer genetik sendromlar [Tip A ve Tip B insülin direnci sendromları, kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları Laurence–Moon–Biedl sendromları, Down, Klinefelter ve Turner sendromları DIDMOAD (Wolfram) sendromu].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2010-2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, dosya ve sistem verilerinden 25(OH)D ile HbA1C seviyesi aynı anda bakılmış hastalar çalışmamızda değerlendirilmeye alınmıştır. Etik Kurul başvurumuzda Aralık 2015 hasta verilerine de ulaşılacağı belirtilmiştir. Fakat hastanemizin işletim sistemi değişmesi ve verilerin elde edilmesinde problem olması nedeni ile sadece Temmuz 2014'e kadar olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Toplam 13779 25(OH)D ve HbA1C aynı anda bakılmış hasta verisine ulaşıldı. Bu verilerden 4510 veri aynı hastalara ait olması nedeni ile çıkarıldı. Değerlendirmeye 9269 hasta alındı. Hastaların ad-soyad, doğum tarihi, cinsiyet, tetkikin yapıldığı tarih bilgilerine, 25(OH)D (ng/ml) düzeyine, HbA1C yüzdesine, kreatinin seviyelerine (mg/dl), ALT (U/L), albümin (g/dl), LDL (mg/dl), trigliserid (mg/dl), kalsiyum (mg/dl), fosfor (mg/dl), magnezyum (mg/dl), GGT(U/L), parathormon (pg/ml), tiroid stimüle edici hormon (uIU/ml), serbest T4 (ng/dl), LDH (U/L), HDL (mg/dl), idrar kalsiyumu (mg/dl) değerlerine ulaşıldı. Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) hastanın tetkikinin yapıldığı tarihteki yaşı ve kreatinin değeri göz önüne alınarak MDRD 4 formülü ile hesaplandı.

9269 kişiden 7'sinin 25(OH)D düzeyine, 7'sinin HbA1C yüzdesine, ulaşamadı. Kreatinin düzeyi bulunmayan 858 hastanın da GFR hesabı yapılamadı.

Hastalar gruplandırılırken D vitamini düzeyine göre 0-9.99 ng/ml ciddi eksiklik, 10-19.99 ng/ml eksiklik, 20-29.99 ng/ml yetersizlik ve 30 ng/ml üstü normal olarak alındı. HbA1C için iki farklı gruplandırma yapıldı. İlkinde amaç normal(<%5.69), prediyabet (%5,7-%6,49) ve diyabet (>%6,5) olarak alındı. GFR için hasta grupları 0-29,99; 30-59.99; 60 ve üstü olarak alındı. Yaş gruplamasında 18-49/50-64/65 yaş ve üstü olarak gruplandırma yapıldı. 65 yaş üstü popülasyon da kendi içinde iki gruba ayrıldı ve 65-74/75 ve üstü olarak kabul edildi. Albumin için normal değer 3,5 g/dl olarak alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için ‘Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 versiyonu kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama± standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) olarak ifade edildi. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Mann-Whitney, Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bazı değişkenleri regresyon analizi ile inceledik. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Khi kare testi ile belirlendi.



4. BULGULAR

Toplam 13779 25(OH)D ve HbA1C aynı anda bakılmış hasta verisine ulaşıldı. Bu verilerden 4510 veri aynı hastalara ait olması nedeni ile çıkarıldı. Değerlendirmeye 18 yaş üstü 9269 hasta alındı. 7 hastanın D vitamini düzeyine, 7 hastanın HbA1C yüzdesine ulaşamadı ve 1072 hastanın ise GFH hesaplanamadı.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı verileri.

	Sıklık	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
HBA1C (%)	9262	3,80	19,86	6,0931	1,35122
DVIT (ng/ml)	9262	1,02	140,00	22,2478	15,04460
CR (mg/dl)	8411	,10	12,68	,9002	,65886
ALT (U/L)	8353	1,00	806,00	21,2640	18,39862
ALB (g/dl)	5821	1,50	6,08	4,5057	,37205
LDL-K (mg/dl)	3711	5,00	426,20	119,3119	37,88185
TRIG (mg/dl)	8173	22,00	1724,00	139,7762	88,65664
CA (mg/dl)	7629	5,60	15,99	9,7289	,52595
P (mg/dl)	5542	1,36	9,46	3,6533	,64206
MG (mg/dl)	1566	1,14	3,24	2,0499	,22721
GGT (U/L)	2850	4,00	1149,00	28,3435	41,69670
PTH (pg/ml)	4313	1,70	1571,00	70,6703	86,58188
TSH (uIU/ml)	8165	,01	288,40	2,3933	6,61436
T4 (ng/dl)	6755	,02	6,11	1,2691	,26998
LDH (U/L)	2692	60,00	1129,00	205,0289	62,47165
HDL-K (mg/dl)	6322	2,00	174,00	52,8356	15,81464
CA_İdrar (mg/dl)	8173	22,00	1724,00	139,7762	88,65664
Yaş	9269	18,00	93,00	54,1750	14,60171
GFR (ml/dk)	8411	4,59	914,10	91,3285	33,33622

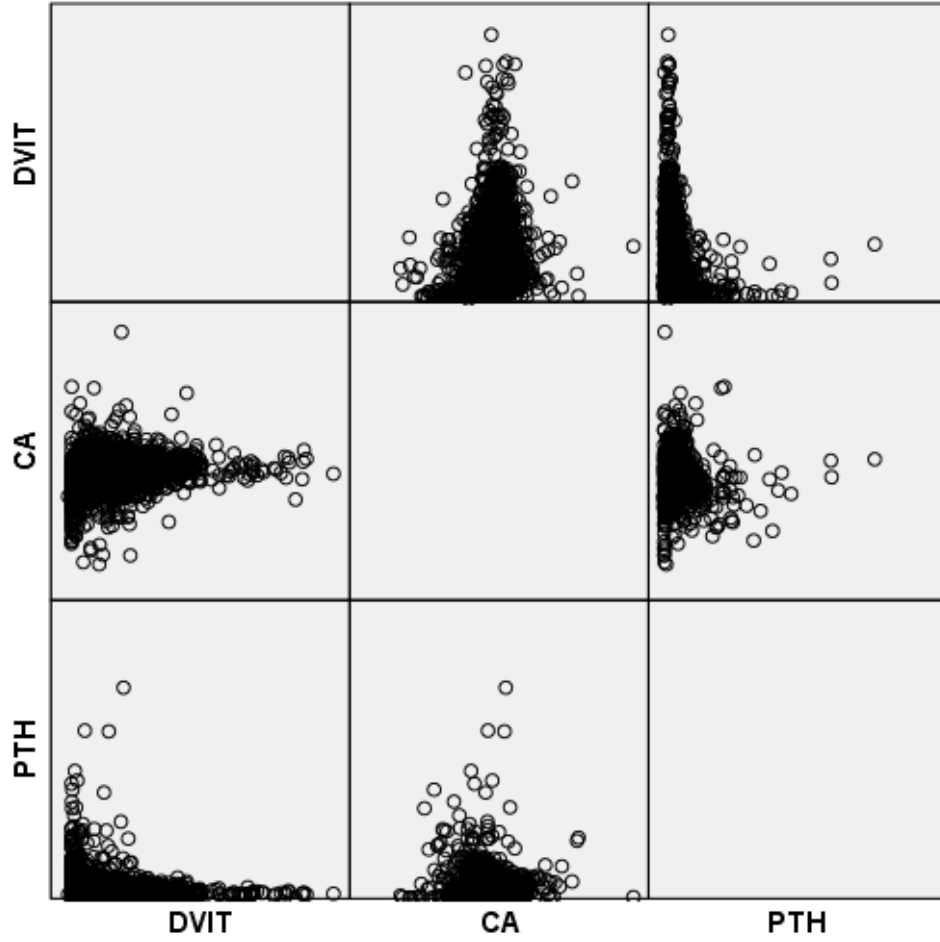
Tablo 4.2. Cinsiyete göre D vitamini gruplarındaki sayı ve yüzdeler.

			D vitamini (ng/ml)				Total
			<=9,99	10-19,99	20-29,99	>=30	
CİNSİYET	Erkek	Sayı	338	814	720	578	2450
		% Cins	13,8%	33,2%	29,4%	23,6%	100,0%
		% D Vit	17,6%	29,5%	29,8%	26,8%	26,5%
	Kadın	Sayı	1587	1948	1698	1579	6812
		% Cins	23,3%	28,6%	24,9%	23,2%	100,0%
		% D Vit	82,4%	70,5%	70,2%	73,2%	73,5%
TOPLAM	Sayı		1925	2762	2418	2157	9262
	% Cins		20,8%	29,8%	26,1%	23,3%	100,0%
	% D Vit		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Cinsiyete göre D vitamini gruplarındaki hasta sayıları ve yüzdelerine bakıldığında; D vitamini eksikliği erkeklerde %76,4; kadınlarda ise %76,8; tüm bireylerde %76,6 olarak tespit edildi.

Tablo 4.3. Cinsiyete göre HbA1c gruplarındaki sayı ve yüzdeler.

			HbA1C (%)						Toplam
			<=5,69	5,7-6,49	6,5-6,99	7-7,99	8-9,99	>=10	
CİNSİYET	Erkek	Sayı	1087	694	163	231	191	85	2451
		% Cins	44,3%	28,3%	6,7%	9,4%	7,8%	3,5%	100,%
		%HbA1C	23,5%	26,9%	28,2%	33,1%	36,6%	34,1%	26,5%
	Kadın	Sayı	3548	1886	416	466	331	164	6811
		% Cins	52,1%	27,7%	6,1%	6,8%	4,9%	2,4%	100,%
		%HbA1C	76,5%	73,1%	71,8%	66,9%	63,4%	65,9%	73,5%
TOPLAM	Sayı		4635	2580	579	697	522	249	9262
	% Cins		50%	27,9%	6,3%	7,5%	5,6%	2,7%	100,0%
	%HbA1C		100,%	100,%	100,%	100,%	100,%	100,%	100,%



Şekil 4.1. Ca, PTH ve D vitamini regresyon analizi grafiği.

Diyabet olanlarda PTH D vitaminin deki değişiminin üstsel modelde %20'sini açıklar. Diyabet olmayanlarda PTH D vitaminindeki değişiminin üstsel modelde %6'sını açıklar.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Cinsiyete göre dağılım ve D vitamini ortalamaları.

Cinsiyet	Sıklık	Yüzde (%)	D vitamini ortalaması (ng/ml)
Erkek	2451	26,4	22,9±13,14
Kadın	6818	73,6	22,0±15,66
Toplam	9269	100	22,24±15,04

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Yaşa göre dağılım.

Yaş	Sıklık	Yüzde (%)	Ortanca	Min-Max	Ortalama±SD
18-49	3137	33,8	17,57	3,0-125,30	20,14±13,41
50-64	3812	41,1	21,08	1,02-140	23,06±14,74
65-74	1652	17,8	22,12	1,88-139,34	24,54±17,00
≥75	668	7,2	17,14	1,3-123,8	21,82±17,41
Toplam	9269	100			

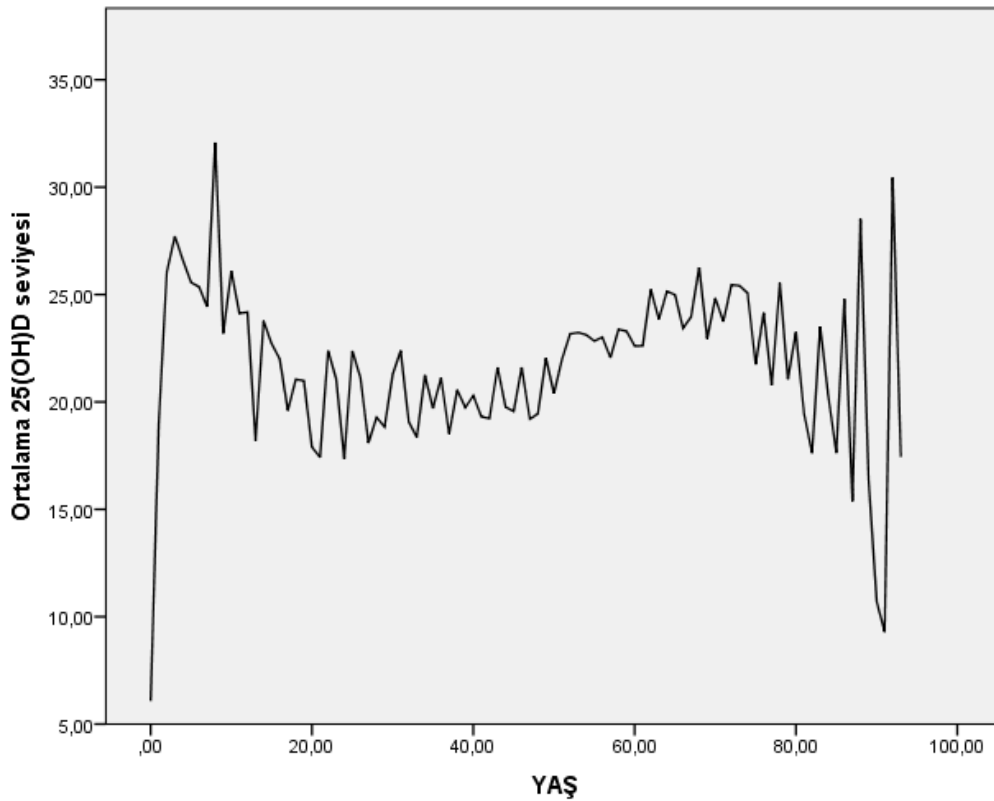
Hastaların yaş gruplarına göre D vitamini düzeyleri (ng/ml) arasında Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmuştur (p<0,001).

Tablo 4.6. Yaş gruplarında D vitamini dağılımı.

		D vitamini (ng/ml)				
		<=9,99	10-19,99	20-29,99	>=30	
YAŞ	Sayı	707	1110	780	538	3135
	18-49					
	% Yaş	22,6%	35,4%	24,9%	17,2%	100,0%
	% D vit	36,7%	40,2%	32,3%	24,9%	33,8%
	Sayı	710	1065	1083	952	3810
	50-64					
	% Yaş	18,6%	28,0%	28,4%	25,0%	100,0%
	% D vit	36,9%	38,6%	44,8%	44,1%	41,1%
	Sayı	333	392	423	503	1651
	65-74					
	% Yaş	20,2%	23,7%	25,6%	30,5%	100,0%
	% D vit	17,3%	14,2%	17,5%	23,3%	17,8%
	Sayı	175	195	132	164	666
	≥75					
	% Yaş	26,3%	29,3%	19,8%	24,6%	100,0%
	% D vit	9,1%	7,1%	5,5%	7,6%	7,2%
Toplam	Sayı	1925	2762	2418	2157	9262
	% Yaş	20,8%	29,8%	26,1%	23,3%	100,0%
	% D vit	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.7. Yaş gruplarında HbA1C dağılımı.

		HbA1C(%)						Toplam	
		<=5,69	5,7-6,49	6,5-6,99	7-7.99	8-9,99	>=10		
YAŞ	18-49	Sayı	2221	513	116	113	93	75	3131
		% Cins	70,9%	16,4%	3,7%	3,6%	3,0%	2,4%	100%
		%HBA1C	47,9%	19,9%	20,0%	16,2%	17,8%	30,1%	33,8%
	50-64	Sayı	1642	1207	257	330	251	124	3811
		% Cins	43,1%	31,7%	6,7%	8,7%	6,6%	3,3%	100%
		%HBA1C	35,4%	46,8%	44,4%	47,3%	48,1%	49,8%	41,1%
	65-74	Sayı	549	619	148	167	131	38	1652
		% Cins	33,2%	37,5%	9,0%	10,1%	7,9%	2,3%	100%
		%HBA1C	11,8%	24,0%	25,6%	24,0%	25,1%	15,3%	17,8%
	>=75	Sayı	223	241	58	87	47	12	668
		% Cins	33,4%	36,1%	8,7%	13,0%	7,0%	1,8%	100%
		%HBA1C	4,8%	9,3%	10,0%	12,5%	9,0%	4,8%	7,2%
Toplam	Sayı	4635	2580	579	697	522	249	9262	
	% Cins	50,0%	27,9%	6,3%	7,5%	5,6%	2,7%	100%	
	%HBA1C	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	



Şekil 4.2. Yaşa göre 25(OH)D ortalama seviyeleri.

Hastaların D vitamini seviyesine göre dağılımı Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. D vitamini seviyesine göre dağılım.

D vitamini	Sıklık	Yüzde (%)
≤9,99 (ng/ml)	1925	20,8
10-19,99 (ng/ml)	2762	29,8
20-29,99 (ng/ml)	2418	26,1
≥30 (ng/ml)	2157	23,3
Kayıp veri	7	0,1
Toplam	9269	100

Hastaların D vitamini düzeyi <20 mg/dl olan %50,6; <30 mg /dl olan %76,6’dır.

Hastaların HbA1C seviyelerine göre dağılımı Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. HbA1C’ye göre dağılım.

HbA1C (%)	Sıklık	Yüzde (%)
≤5,69	4635	49,5
5,7-6,49	2580	26,7
≥6,5	2047	23,7
Kayıp veri	7	0,1
Toplam	9269	100

Diyabet olmayan-normal (≤%5,69) %49,5; prediyabet (%5,7-6,49) 26,7; diyabet (≥6,5) %23,7 olarak tespit edildi.

DM olarak hastalar gruplandırılmak istenildiğinde diyabet var–yok olarak analiz yapıldı ve HbA1c %6,5 ve üstü olanlara evet cevabı verildi. Diyabet durumuna göre hastaların D vitamini ve HbA1c ortalamaları alındı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Diyabet sıklığı, D vitamini ve HbA1c ortalamaları.

DM	Sıklık	Yüzde (%)	D vitamini±SD (ng/ml)	HbA1c±SD (%)
Hayır	7231	78,0	23,03±15,37	5,53±0,44
Evet	2038	22,0	19,47±13,46	8,08±1,58
Toplam	9269	100	22,24±15,04	6,09±1,35

Hastaların tetkik tarihlerine göre Aralık-Ocak-Şubat kış mevsimi, Mart-Nisan-Mayıs ilkbahar; Haziran-Temmuz-Ağustos yaz; Eylül-Ekim-Kasım sonbahar olarak gruplandırıldı. Mevsimlere göre tetkik edilen hasta sayısı ve D vitamini düzeyleri aşağıdaki Tablo 4.11’deki gibidir.

Tablo 4.11. Mevsime göre sıklık ve D vitamini (ng/ml) düzeyleri.

Mevsim	Sıklık	Yüzde (%)	Ortalama	Ortanca	Min-Max
Kış	2046	22,1	19,72±13,59	16,76	3,00-116,38
İlkbahar	3244	35,0	22,22±15,99	19,11	1,02-139,34
Yaz	2467	26,6	24,04±14,01	22,48	3,00-131,94
Sonbahar	1512	16,3	24,43±15,47	22,52	3,00-140,00
Toplam	9269	100			

Hastaların mevsimlere göre D vitamini düzeyleri arasında Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmuştur ($p<0,001$).

Hastaların D vitamini düzeylerine göre HbA1c değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. D vitamini gruplarında ortalama HbA1c (%) seviyeleri.

D vitamini grupları (ng/ml)	HbA1c ortanca (%)	Minimum-Maksimum	Ortalama±SD
≤9,99	5,78	3,9- 19,86	6,37± 1,71 ^a
10-19,99	5,67	3,9-15,21	6,08±1,36 ^b
20-29,99	5,7	3,8- 16,13	6,04±1,21 ^c
≥30	5,64	3,8- 15,75	5,9±1,03 ^d

Hastaların D vitaminine göre HbA1c değerleri karşılaştırıldığında Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır (p değeri $< 0,001$).

D vitamini alt grupları HbA1c ortalamalarına göre karşılaştırılmıştır.

a ile b $p=0,000^*$; a ile c $p=0,000^*$; a ile d $p=0,000^*$; b ile c $p=0,181$; b ile d $p=0,055$; c ile d $p=0,00085^*$

* p değeri $<0,05/4=0,0125$ (Bonferroni düzeltmesi ile) anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında karşılaştırma sonucunda D vitamini düzeyi 9,99'un altında olan grup ile diğerleri arasında istatistiksel anlamlı fark oluştu ($p < 0,001$)

Hastaların HbA1c gruplarına göre D vitamini düzeyleri karşılaştırılması Tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13. HbA1c (%) gruplarında D vitamini ortalama (ng/ml) değerleri.

HbA1c (%)	D vitamini ortanca	Minimum-Maksimum	Ortalama±SD (ng/ml)
≤5,69	20,35	3,0-140,0	23,08± 15,58 ^a
5,7-6,49	20,65	1,3-128,0	22,90±14,97 ^b
6,5-6,99	20,06	3,0-116,38	21,41±13,98 ^c
7-7,99	18,74	3,0-119,58	20,54±13,77 ^d
8-9,99	15,35	3,0-114,68	18,06±13,83 ^e
≥10	12,34	1,02-108,50	15,60±11,94 ^f

Kruskal Wallis e göre HbA1c ile D vitamini arasında istatistiksel olarak ilişki vardır (p değeri $<0,001$).

HbA1c alt gruplarına göre D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır.

a ile b $p=0,88$; a ile c $p=0,23$; a ile d $p=0,000^*$; a ile e $p=0,000^*$; a ile f $p=0,000^*$; b ile c $p=0,024$; b ile d $p=0,000^*$; b ile e $p=0,000^*$; b ile f $p=0,000^*$; c ile d $p=0,210$; c ile e $p=0,000^*$; c ile f $p=0,000^*$; d ile e $p=0,000^*$; d ile f $p=0,000^*$; e ile f $p=0,007860^*$

* p değeri $< 0,05/6 = 0,0083$ (Bonferroni düzeltmesi ile) anlamlı kabul edildi.

Veriler incelendiğinde HbA1c değeri arttıkça D vitamini seviyesi düşmektedir.

HbA1c alt gruplarında D vitamini düzeylerine göre karşılaştırma yapıldığında; HbA1c değeri 7'nin üstüne olan tüm gruplar istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturdu. ($p<0,0083$). İstisna olarak HbA1c 6,5- 6,99 grubu ile 7-7,99 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadı ($p=0,210$).

HbA1c düzeyine göre D vitamini grupları arasında anlamlı fark olup olmadığı diyabet olan ve olmayan hastalar için ayrı ayrı Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Diyabet olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Diyabet olmayanlarda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Tablo 4.14'de diyabet durumuna göre D vitamini dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.14. HbA1c göre D vitamini grupları istatistiksel analizi.

Diyabet durumu	D vitamini (ng/ml)	Sıklık	HbA1c ortalaması±SD (%)	p değeri
Hayır	≤9,99	1348	5,51±0,46 ^a	
	10-19,99	2159	5,51±0,45 ^b	
	20-20,99	1919	5,55±0,44 ^c	
	≥30	1799	5,54±0,44 ^d	
	Toplam	7225		0,003
Evet	≤9,99	573	8,40±1,85 ^e	
	10-19,99	601	8,15±1,55 ^f	
	20-20,99	499	7,90±1,41 ^g	
	≥30	357	7,70±1,27 ^h	
	Toplam	2030		0,000

Hastalar DM var-yok olarak ayrıldığında D vitamini gruplarına göre HbA1c ortalamaları alınmıştır.

Diyabet olmayan grupta; a ile b p= 0,708; a ile c p=0,10; a ile d p=0,109; b ile c p=0,001*; b ile d p= 0,025; c ile p=0,280

Diyabet grubunda; e ile f p=0,090; e ile g p=0,000*; e ile h p=0,000*; f ile g p= 0,003*; f ile h p=0,000*; g ile h p= 0,046

* p<0,05/4= 0,0125 (Bonferroni düzeltmesi ile) anlamlı kabul edildi.

D vitamini düzeyi ile kalsiyum, PTH ve idrar kalsiyumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman- ρ korelasyon analizi formülü ile regresyon analizi yapılmıştır.

Tablo 4.15. D vitamini, PTH, kalsiyum ve idrar kalsiyumu arasındaki korelasyon katsayısı ve p değerlerine göre korelasyon (r/p).

		D vitamini (ng/ml)	PTH (pg/ml)	Kalsiyum (mg/dl)	İdrar kalsiyumu (mg/dl)
D vitamini	r/p	1/-	-0,283/ 0,000*	0,152/ 0,000*	-0,83/ 0,000*
PTH	r/p	0,283/ 0,000*	1/-	-0,151/ 0,000*	0,024/ 0,136
Kalsiyum	r/p	0,152/ 0,000*	-0,122/ 0,000*	1/-	0,129/ 0,000*
İdrar kalsiyumu	r/p	-0,83/ 0,000*	0,024/ 0,136	0,129/ 0,000*	1/-

*P<0,01 anlamlı

Hastaların GFR gruplarına göre D vitamini düzeyleri karşılaştırılması Tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. GFR’a göre D vitamini ortalamaları.

GFR	Sayı	Yüzde (%)	Ortanca (ng/ml)	Minimum-Maksimum	Ortalama±SD (ng/ml)
<29,99	228	2,5	7,77	3-58,45	12,82±11,75 ^a
30-59,99	806	8,7	19,99	3-125,70	23,07±16,83 ^b
≥60	7377	79,6	20,40	1,02-140	22,77±14,75 ^c
Kayıp veri	858	9,3	-	-	-
Toplam	9269	100		-	-

Hastaların GFR gruplarına göre D vitamini düzeyleri arasında Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmuştur ($p<0,001$).

a ile b $p=0,000^*$; a ile c $p=0,000^*$; b ile c $p=0,331$

Alt grup analizi yapıldığında $p<0,05/3=0,016$ (Bonferroni düzeltmesi ile) anlamlı kabul edilmiştir. GFR 30’un altında olan grup anlamlı farkı oluşturan gruptur.

Tablo 4.17. GFR (ml/dk) değerine göre D vitamini, kalsiyum ve PTH değerleri.

		GFR≤60 (ml/dk)	GFR>60 (ml/dk)
D vitamini (ng/ml)	Ortanca (ng/ml)	17,45	21,98
	Min-Max	3,0-116,38	1,30-139,04
	Ortalama±SD	20,23±15,55	24,00±15,15
Ca (mg/dl)	Ortanca (mg/dl)	9,69	9,76
	Min-Max	5,6-15,99	5,70-13,48
	Ortalama±SD	9,61±0,76	9,75±0,54
PTH (pg/ml)	Ortanca (pg/ml)	81,96	47,12
	Min-Max	2,84-1571	1,70-811,20
	Ortalama±SD	119,84±134,98	53,67±37,77

Hastaların albumin değerine göre D vitamini düzeyleri ve Mann-Whitney’e göre istatistiksel analizi Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Albumine göre D vitamini (ng/ml) düzeyleri.

		Ortanca	Min-Max	Ortalama±SD (ng/ml)
Normal (> 3,5 gr/dl)	9150	20,27	1,02-140,00	22,68±14,95
Anormal (< 3,5 gr/dl)	112	6,44	3,00-87,86	10,01±11,24

Albumin normal olup olmamasına göre sınıflandırıldığında D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

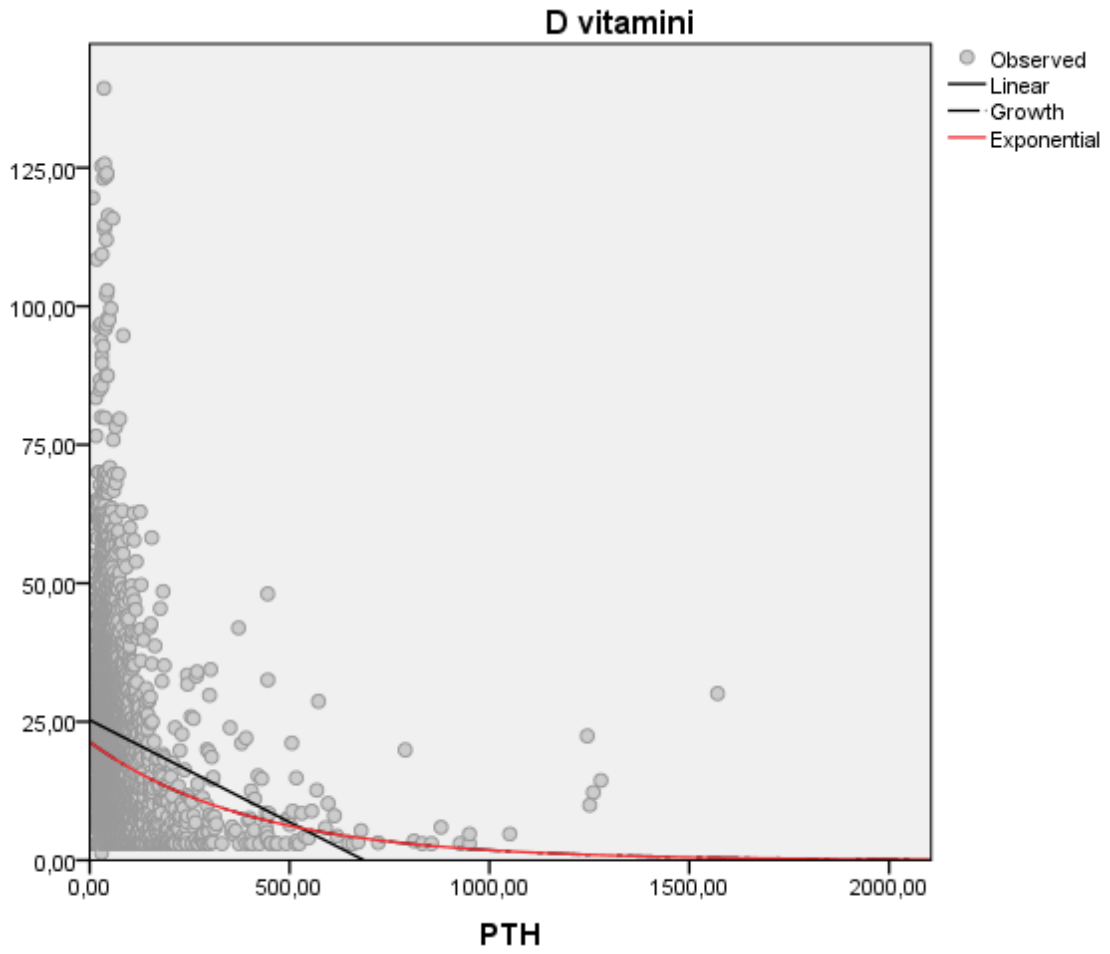
Cinsiyete göre D vitamini, HbA1C, PTH ve kalsiyum değerleri Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Cinsiyete göre ortalama değerler.

	D vitamini (ng/ml)		HbA1c (%)		Kalsiyum (mg/dl)		PTH (pg/ml)	
	Sıklık	Ortalama±SD	Sıklık	Ortalama±SD	Sıklık	Ortalama±SD	Sıklık	Ortalama±SD
E	2450	22,92±13,14	2451	6,27±5,79	1971	9,70±0,51	1316	81,7±113
K	6812	22,00±15,66	6811	6,02±1,29	5658	9,73±0,52	2997	65,7±50,29

Tablo 4.20. Mevsimlere göre HbA1C (%) ve D (ng/ml) vitamini korelasyonu.

MEVSİM				HbA1C (%)	DVIT (ng/ml)
KİŞ	Spearman's rho	HbA1C	Correlation Coefficient	1,000	-,095**
			Sig. (2-tailed)	.	,000
			N	2044	2042
		DVIT	Correlation Coefficient	-,095**	1,000
			Sig. (2-tailed)	,000	.
			N	2042	2044
BAHAR	Spearman's rho	HbA1C	Correlation Coefficient	1,000	-,041*
			Sig. (2-tailed)	.	,019
			N	3242	3240
		DVIT	Correlation Coefficient	-,041*	1,000
			Sig. (2-tailed)	,019	.
			N	3240	3242
YAZ	Spearman's rho	HbA1C	Correlation Coefficient	1,000	-,056**
			Sig. (2-tailed)	.	,005
			N	2467	2465
		DVIT	Correlation Coefficient	-,056**	1,000
			Sig. (2-tailed)	,005	.
			N	2465	2465
SONBAHAR	Spearman's rho	HbA1C	Correlation Coefficient	1,000	-,078**
			Sig. (2-tailed)	.	,003
			N	1509	1508
		DVIT	Correlation Coefficient	-,078**	1,000
			Sig. (2-tailed)	,003	.
			N	1508	1511



Şekil 4.3. PTH ve D vitamini regresyon analizi dağılım.

HbA1c'yi D vitamini, yaş ve cinsiyet ile doğrusal regresyon modeli ile açıklamak istediğimizde $R^2 = 0,063$ (%6) bulunmuştur ($p < 0,05$).

Model $HbA1c = 5,64 - (0,011 * xD \text{ vitamini}) + (0,020 * xyaş) - (0,219 * xcinsiyet)$ bulunmuştur ($*p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de D vitamini eksikliği yaygın bir sağlık problemidir. Vitamin D düzeyi ile ilgili birçok ülkede araştırmalar yapılmış olup, bu araştırmalarda kullanılan laboratuvar yöntemlerinin ve cut-off değerlerinin farklı olması nedeniyle ortaya çıkan sonuçlar birçok soru işareti içermektedir. Bizim çalışmamızda değerlendirmeye alınan hastaların D vitamini düzeyi ortalaması $22,24 \pm 15,04$ mg/dl olarak tespit edilmiştir. Ciddi eksiklik ($\leq 9,99$ ng/ml) grubunda 1925 hasta (%20,8); eksiklik ($10-19,99$ ng/ml) grubunda 2762 hasta (%29,8); yetersizlik ($20-29,99$ ng/ml) grubunda 2418 hasta (%26,1); normal (≥ 30 ng/ml) seviye grubunda 2157 hasta (%23,3) vardır. D vitamini düzeyi <20 mg/dl olan hastalar %50,6'dır. Hastaların %76,6'sının D vitamini seviyesi <30 mg /dl'nin altındadır. Erkek cinsiyette yetersizlik %76,4; kadın cinsiyette %76,8 idi. Bizim çalışmamızda erkek ve kadın cinsiyete göre D vitamini seviyeleri karşılaştırıldığında erkeklerin daha yüksek ortalama sahip olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$).

2010 yılında gerçekleştirilen Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmasında 14- 44 yaş kadınlarda, yaz aylarında yürütülen bir çalışmada D vitamini eksikliği %44-100 oranında tespit edilmiştir [129]. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzer özelliktedir.

Bizim ülkemiz gibi güneşli ülkelerde de D vitamini eksikliği yaygın görülmektedir. Suudi Arabistan, Avustralya, Birleşik Arap Emirlikleri, Türkiye, Hindistan ve Lübnan'ı içine alan bazı çalışmaların sonucunda, çocuk ve erişkinler arasında D vitamini seviyesi 20 ng/ml'nin altında olanlar %30-50 arasında tespit edilmiştir [2]. Bizim çalışmamızın sonucu bu çalışma ile benzer şekilde gelmiştir.

Nessvi S. ve arkadaşlarının 2011 yılında 18-85 yaşları arasında 503 gönüllü ile yaptığı bir çalışmada etnik gruba, cilt rengine ve güneşe maruziyete göre değerlendirme yapılmıştır. Etnik gruplar içinde D vitamini düzeyi Asya kökenlilerde en düşük bulunmuştur (15 ng/mL) [130].

Çalışmamızla benzer şekilde; Carrillo-Vega ve arkadaşları Aralık 2016'da, Meksika Sağlık ve Yaşlılık Çalışmasının verilerini kullanarak toplumdaki yaşlı bireylerin D vitamini eksikliği sıklığını yaş ve cinsiyet parametrelerine göre değerlendirmiştir. Çalışmaya 60 yaşın üstünde 1088 hasta alınmıştır. Ortalama D vitamini düzeyi 23.1 ± 8.1 ng/mL'dir ve erkeklerin kadınlardan daha yüksek ortalama sahip olduğu tespit edilmiştir (25.6 ± 0.6 ve 22.8 ± 0.5 ng/mL, sırayla; p

<0.001). Toplamda, %37.3 (n= 406) vitamin D eksikliği tespit edilmiştir, %65'i kadındır [131]. Bu çalışmada D vitamini eksikliği cut-off değeri 20 ng/ml olarak alınmış olup bizim çalışmamızdan daha düşük seviyede D vitamini eksikliği tespit edilmiştir.

Tip 2 DM, etyopatogenezinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu, dolayısıyla başlangıçta insülin salınım bozukluğu ve ileri ki safhalarda insülin eksikliği ile karakterize, tüm dünyada obezite sıklığının da artışına paralel prevalansı hızla yükselen ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen klinik bir antitedir. Tip 2 diyabet gelişiminde en önemli altta yatan nedenin insülin direnci olduğu bilinse de tüm insülin dirençli vakaların zaman içinde diyabet geliştirmedeği ancak zeminde pankreas beta hücre rezerv bozukluğu olan bireylerde diyabete progresyon görüldüğü çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur [132]. Daha öncede belirttiğimiz gibi, D vitamini eksikliği de bu beta hücre rezerv bozukluğuna katkı sağlamaktadır.

Hyponen ve arkadaşları tarafından bir yaşımdan itibaren 2000 İÜ/gün D vitamini desteği verilmiş kişilerde Tip 1 DM oluşma oranının %80 azaldığı bulunmuştur [135]. Süt ve süt ürünleri ile alınan kalsiyum ve D vitamininin, beden kitle indeksi ve insülin direnci üzerine faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir [136].

Pittas A. ve ark, 20 yıl takip edilen 83.779 yetişkin kadından 4843'de diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlar. Daha fazla D vitamini ve Ca alan yetişkinler, daha düşük D vitamini ve Ca alanlarla karşılaştırıldığında, tip 2 DM gelişme riskinin %13 oranında daha az olduğu bildirilmiştir. Burada D vitamini hangi mekanizma ile diyabet riskini azalttığı açık değildir. Ancak pankreas beta hücrelerinin bozukluğu ile D vitamini arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir [137].

Bizim çalışmamızda hastalar HbA1c seviyelerine göre değerlendirildiğinde; diyabet olmayan-normal ($\leq$ %5,69) 4635 kişi (%49,5); prediyabet (%5,7-6,49) 2580 hasta (%26,7); diyabet ($\geq$ 6,5) 2047 hasta (%23,7) olarak tespit edilmiştir.

Ülkemizde TURDEP-I çalışmasının devamı olarak 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında prediyabet oranı %28,7; diyabet oranı ise %13,7 olduğu gösterilmiştir [133].

Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri ve etrafındaki bölgelerde kronik hastalıkların prevelans ve insidansını belirlemek amacı ile gerçekleştirilen bir çalışmada erişkinler arasındaki diyabet sıklığı %5.8--12.9 olarak tespit edilmiştir [134].

Bizim çalışmamızda diyabet oranı TURDEP-II ve CDC'nin çalışmalarından daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Prediyabet oranı ise benzer seviyededir. Çalışmamıza sadece hastaneye başvuran hastaların alınması, genel popülasyonda HbA1c ölçümü yapılmamış olması bu farka neden olabilecek sebeplerden bazılarıdır. Bizim çalışmamızda glukoz ve OGTT değerlendirilmemesi ve ayrıca hastaların diyabet kontrol durumu bilinmemesi eksik yanlarındandır.

Çalışmamızda en düşük D vitamini seviyesi 18-49 yaş arası grupta $20,14 \pm 13,41$ ng/ml olarak tespit edilmiştir ve bu gruplar içinde en düşük seviyedir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,001$).

Ö. Ciğerli ve arkadaşları tarafından 2012 yılında İstanbul Başkent Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 45 yaşından önceki erkeklerin daha düşük D vitamini ortalamasına sahip olduğu gösterilmiştir [57].

Mevsimlere göre D vitamini düzeyine baktığımızda literatürle benzer şekilde yazın ve özellikle sonbaharda D vitamini seviyesi daha yüksek olarak bulunmuştur (yaz= $24,04 \pm 14,01$ ng/ml; sonbahar= $24,43 \pm 15,47$ ng/ml; kış= $19,72 \pm 13,59$ ng/ml). Mevsimler arasında D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

McKinney K. ve arkadaşlarının Teksas'da 2007 yılında yaptığı bir çalışmada benzer şekilde yaz aylarında D vitamini seviyesi kış aylarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (yaz: $55,4$ nmol/l, kış: $48,1$ nmol/l, $p < 0,001$) [43].

Çalışmamızda hastalar GFR düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı. GFR'si 30 ml/dk'un altında olan grupta D vitamini ortalaması en düşük seviyede idi ($12,82 \pm 11,75$). Diğer iki GFR grubunda ise (sırasıyla; 30-59 ml/dk; ≥ 60 ml/dk) D vitamini seviyeleri sırasıyla $23,07 \pm 16,83$; $22,77 \pm 14,75$ idi. Gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Alt grup analizi yapıldığında GFR'si 30 ml/dk'un altında olan grup ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark oluştu ($p < 0,016$). Diğer gruplar arasında istatistiki anlamlı fark oluşmadı ($p = 0,0331$). Alt grup analizinde p değeri için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Böylece anlamlı farkı oluşturan grubun GFR 30 ml/dk'un altında olan grup olduğu tespit edildi.

Kondo M. ve arkadaşları tarafından 2016 yılında Japonya'da yapılan diyabetik nefropatili hastaların alındığı bir çalışmada; hastalar GFR düzeylerine göre sınıflandırılmış ve 25(OH)D, 1-25(OH)2D ve iPTH seviyeleri bakılmıştır. Çalışmada

özellikle GFR düzeyi 15 ml/dk altında olan grupta 1,25(OH)2D eksikliği görülmüştür. Genel olarak D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Yapılan analizlerde D vitaminin GFR ile daha az ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmış, fakat GFR bozulması açısından yüksek riskli grupta kötü gidişi engelleyebileceği nedeni ile, GFR düzeyine ve makroalbuminemi düzeyine göre D vitamini düşük olan hastalara 25(OH)D replasmanı yapılması, GFR hız 15 ml/dk altında olanlarda ise aktif D vitamini (1,25(OH)2D formu verilmesi gerektiği vurgulanmıştır [138].

Çalışmamızda D vitamini grupları HbA1c değerine göre karşılaştırıldığında Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır (p değeri < 0,001).

D vitamini alt grupları HbA1c ortalamalarına göre karşılaştırılmıştır. Şiddetli eksiklik ($\leq 9,99$ ng/ml) ile eksiklik (10-19,99 ng/ml); yetmezlik (20-29,99 ng/ml) ve normal (≥ 30 ng/ml) olan gruplar karşılaştırıldığında sırası ile $p < 0,001$ anlamlı olarak gelmiştir. Ayrıca yetmezlik (10-19,99 ng/ml) ile normal (≥ 30 ng/ml) olan grup karşılaştırıldığında $p < 0,001$ anlamlı olarak gelmiştir. Diğer alt gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (p değeri $< 0,05/4 = 0,0125$ Bonferroni düzeltmesi ile anlamlı kabul edilmiştir).

Alt grup analizinde en önemli anlamlı fark oluşturan şiddetli eksiklik ($< 9,99$ ng/ml) grubu olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların HbA1c değerleri ile D vitamini arasında istatistiksel analiz yapıldığında da anlamlı fark tespit edilmiştir (p değeri $< 0,001$).

HbA1c alt gruplarına göre D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. HbA1c değeri %7'nin üstünde olan tüm alt grupların diğer gruplar ile (sadece 6,5-6,99 grup hariç) istatistiksel olarak anlamlı farkı oluşmuştur [$*p$ değeri $< 0,05/6 = 0,0083$ (Bonferroni düzeltmesi ile) anlamlı kabul edildi]. Analizde anlamlı farkı oluşturan önemli gruplar %7 ve üstü HbA1c değerine sahip olanlardır.

Hastalar diyabet olup olmamasına göre ayrıldığında da diyabet olmayan grubun D vitamini düzeyi $23,03 \pm 15,37$ ng/ml, diyabetik grubun ise $19,47 \pm 13,46$ ng/ml olarak gelmiştir, gruplar arası istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,001$).

Hastalar DM var-yok olarak ayrılıp, D vitamini alt gruplarına göre HbA1c ortalamaları karşılaştırılmıştır. Diyabet olmayan grupta sadece eksiklik (10-19,99 ng/ml) ile yetersizlik (20-29,99 ng/ml) grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,001$). Diyabet olan grupta ise ciddi eksiklik ($\leq 9,99$ ng/ml) ile eksiklik (10-19,99

ng/ml) ve yetersizlik (20-29,99 ng/ml) ile normal (≥ 30 ng/ml) olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,090$; $p=0,046$); fakat diğer tüm alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir [$p<0,05/4= 0,0125$ (Bonferroni düzeltmesi ile) anlamlı kabul edildi].

Gregori S. ve arkadaşları tarafından 2002 yılında farelerde yapılan çalışmalarda yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)D vitamini desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir. 1,25(OH)D vitaminin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi, hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)D vitamini ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının %80'den %50'ye, diyabet sıklığının ise %56'dan %8'e indiği bildirilmiştir [139]. Hayvan çalışmalarında 1,25(OH)D vitamini eksikliğin insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir [140].

S. Kayaniyil ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada Tip 2 DM olma riski bulunan kişiler arasında insülin sensitivitesi ve beta hücre fonksiyonu ile 25(OH)D vitamini konsantrasyonu arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmada diyabeti olmayan fakat beta hücre fonksiyonunu direk gösteren parametreler kullanıldığı için; D vitamini ile Beta hücre fonksiyonu arasında doğrudan ilişki gösterilmiştir. Beta hücre fonksiyonu insülinojenik index (IGI)'nın HOMA-IR indeksine bölünmesi sonucu elde edilen insülin sekresyon sensitivite index-2 (ISSI-2) ile hesaplanmıştır ($p<0,05$) [7].

M. Bellan ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada diyabet olup olmadığı bilinmeyen morbid obez hastalarda D vitamini düzeyleri ve glukoz bozuklukları belirlenmesi amaçlanmıştır. 524 hasta çalışmaya alınmıştır (50.3 ± 14.9 yaş; BMI, 47.7 ± 7.3 kg/m²). OGTT, HbA1c, lipid profilleri, PTH ve elektrolit seviyeleri değerlendirilmiş. D vitamin düzeyi eksiklik için 20 ng/ml, yetersizlik için 30 ng/ml olarak alınmış. Yaş, BMI ve cinsiyete göre regresyon analizi yapılmış. D vitamini eksiklik/yetmezlik %95 ve sekonder hiperparatiroidi %50,8 oranında tespit edilmiş. Normal glukoz seviyesi %37,8; prediyabet %40,5 ve Tip 2 DM %21,7 oranında tespit edilmiş. Korelasyon analizi ile glukoz ilişkili belirteçler ile D vitamini arasında bağlantı gösterilmemiş, fakat HbA1c ile tespit edilmiş. Çoklu regresyon analizi ile D vitaminin HbA1c için prediktif olabileceği gösterilmiş ($p<0,05$) [146].

I. Kostoglou-Athanassiou ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada diyabet olan 120 kişilik bir grup ile kontrol grubu değerlendirmiş ve HbA1c

- D vitamini düzeyleri arasındaki negatif ilişki ortaya koyulmaya çalışılmış. Tip 2 DM grubundaki D vitamini düzeyi 19.26 ± 0.95 ng/ml ve kontrol grubundaki 25.49 ± 1.02 ng/ml olduğu gösterilmiş ($p < 0.001$). Lineer regresyon ile HbA1c ve D vitamini arasındaki ters ilişki bulunmuş ($p = 0.008$, $r^2 = 0.058$, linear regression). Tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde D vitamini seviyesi ile HbA1c arasında ters ilişki gösterilmiştir ($p < 0.001$, $r^2 = 0.086$) [147].

Song ve arkadaşları 2014 yılında kan 25(OH)D seviyesi ve tip 2 DM tespit edilen hastaların alındığı prospektif çalışmaların bir meta-analizini yapmışlardır. Analize MEDLINE ve Embase kullanılarak 21 Ekim 2012'ye kadar yapılmış çalışmalar alınmış. Toplam 21 prospektif çalışma, 76,220 kişi ve 4996 tip 2 DM tanılı vaka meta-analize alınmış. Regresyon analizinde yüksek 25(OH)D seviyesi düşük diyabet riski ile ilişkilendirilmiş. Bu ters ilişki cinsiyet, takip zamanının süresi, örneklem boyutu, diyabet tanı kriterleri, veya 25(OH)D ölçüm yöntemi tarafından etkilenmediği gösterilmiş. Bir lineer analiz 25(OH)D düzeyinde her 10 nmol/L artış, %4 Tip 2 DM gelişme riskini azalttığı gösterilmiş (95% CI 3–6; P for linear trend, 0.0001). Bu çalışmada geniş 25(OH)D vitamini düzeyi olan bir toplumda D vitamini ve tip 2 DM gelişme riski arasında ters ve önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir [8].

S. Chung ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışma Kore'deki çocuk ve adolesanlarda D vitamini ile insülin rezistansı ve bozulmuş açlık glukozu arasındaki ters ilişkiyi göstermeyi amaçlamıştır. Çalışmaya 10-19 yaş arasında 769'u erkek 1466 kişi alınmıştır. Sonuçlarda yaş, cinsiyet, mevsim ve fiziksel aktivite ile regresyon yapıldığında 25(OH)D seviyesi yağlanma markerları ile önemli bir ilişkide olduğu gösterilmiş ($p = 0.016$ for FM (g), $P = 0.023$ for FM (%) ve $P = 0.035$ for fat mass index). Katılımcılar 3 gruba ayrıldığında [< 37.5 nmol/l (n 553), 37.5 to < 50 nmol/l (n 543) and ≥ 50 nmol/l (n 370)] 25(OH)D seviyesi düşükten yükseğe doğru açlık glukozu ($p < 0.001$); HOMA-IR ($p < 0.001$) ve IFG için odds oranı ($p < 0.001$) önemli derecede düşme eğilimde olduğu gösterilmiş. Sonuç olarak, D vitamini seviyesi ile IR ve IFG riskleri arasında Koreli adolesanlarda önemli bir negatif ilişki tespit edilmiştir [148].

B. Song ve arkadaşları tarafından 2014 yılında Kore toplumunda D vitamini ve insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi göstermeyi hedefleyen çalışmaya 1200 yetişkin alınmış. 25(OH) D vitamini düzeyleri ölçülmüş ve hastaların HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) indeksi hesaplanmış. 25(OH)D düzeyi ve

HOMA-IR indeksi arasında anlamlı fark tespit edilmiş, fakat yaşa ve cinsiyete göre düzeltmeler yapıldığında bu farkın ortadan kalktığı gösterilmiştir [141].

N. Forouhi ve arkadaşları tarafından 2012 yılında EPIC-Norfolk çalışması baz alınarak prospektif çalışmaların bir meta analizi yapılmıştır. Çalışma sonucunda 25(OH)D düşüklüğü ve Tip 2 DM insidansı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir, fakat daha fazla randomize kontrollü çalışmalar ile bunun desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır [142].

J. Kositsawat ve arkadaşları tarafından 2010 yılında Amerika’da 18 yaşını geçen 9773 erişkinde 25(OH)D ve HbA1c seviyeleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Sonuçta 35-74 yaş arasındaki bireylerde bu ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmadan diyabetik bireylerde D vitamini düzeyi bakılması gerekliliği çıkarımı yapılabileceği ve ileri çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır [144].

E. Ford ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada Amerika’daki adolesanlarda D vitamini konsantrasyonu ile glukoz, insülin ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçta erkeklerde insülin seviyesi ile negatif ilişki gösterilmiş olup; HbA1c ile ilgili bir bağlantı bulunmamıştır [143]

S. Behradmanesh ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada Tip 2 DM’li hastalarda D vitamini desteği ile diyabet parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tip 2 DM’li 60 hasta 2 gruba bölünmüş ve 1. Grup 12 hafta boyunca 50000 U/hafta D vitamini desteği almış. 2. Grup sadece placebo kullanmış. 12 haftanın sonunda iki grup arasında HbA1c düzeyi ve lipid parametreleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir [145].

Y. Kurul-Poel ve arkadaşları tarafından 2015 yılında çift körlü randomize kontrollü SUNNY çalışması yapılmıştır. Çalışma D vitamini desteği ile Tip 2 DM tanılı hastaların glisemik kontrolünü tespit etmektir. 275 insülin kullanmayan Tip2 DM tanılı hasta çalışmaya alınmış. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış. Hastalara 6 ay boyunca 50000 IU/aylık D vitamini veya plasebo verilmiş. Bazal 25(OH)D düzeyi iki grupta sırası ile 60.6 ± 23.3 ile 101.4 ± 27.6 nmol/L ve 59.1 ± 23.2 ile 59.8 ± 23.2 nmol/L artış göstermiş. Bazal HbA1c iki grupta da $6.8 \pm 0.5\%$ (51 ± 6 mmol/mol) düzeyindeymiş. 6 ay sonunda HbA1c düzeyinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiş (mean difference: $\beta = 0.4$ [95% CI -0.6 ile 1.5]; $P = 0.42$). Fakat çok düşük D vitamini seviyesi olan hastalarda HbA1c’de iyileşme tespit edilmiştir [105].

Planas ve arkadaşları tarafından 215 yılında yapılan çalışmada Akdeniz bölgesindeki D vitamini düzeyi ile subklinik ateroskleroza olan asemptomatik Tip 1 DM tanılı hastaların ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 145 Tip 1 DM tanılı hasta alınmış. Hastaların; yaşı 37.8 ± 8 yıl, %57 erkek, hastalık süresi 20.6 ± 8.3 yıl, HbA1c $7.6 \pm 1.4\%$ (60.2 ± 11.1 mmol/mol), vücut kitle indeksi (BMI) 25.2 ± 3.5 kg/m², %52.4 sigara içicisi, %23 retinopati, %10 nefropatili olarak tespit edilmiş. D vitamini yetersizliği <20 ng/mL olarak tanımlanmış. Hastaların korotis ultrasonografisi ile korotis intimal kalınlığı (CMT) ölçülmüş. Aterom plağı varlığında bilgisayarlı tomografi ile kalsiyum arter kalsifikasyonu (CACS) tetkiki yapılmış. Tip 1 DM tanılı hastalar arasında D vitamini eksikliği oldukça yaygın olduğu gösterilmiş (%43.2 vs. %21.7, $p= 0.032$). CMT tip 1 DM tanılı hastada daha yüksekmiş (0.55 ± 0.14 mm vs 0.48 ± 0.15 , $p= 0.01$). Tip 1 DM’li hastalarda D vitamini yetersizliği kontrol grubuna göre iki kat fazla tespit edilmiş. 25(OH)D konsantrasyonu ile subklinik koroner arter hastalığı arasında bir ilişki bulunmamış [149].

Haroon ve ark. tarafından 2015 yılında D vitamini desteği verilmiş Tip 2 DM’li hastalardaki glisemik kontrolleri içeren hastaya müdahale edilmiş çalışmaların bir sistematik gözden geçirmesi yayınlanmıştır. Araştırmacılar bağımsız bir şekilde Medline ve PubMed ile diyabetli hastalarda D vitamini desteği sonrasında glisemik kontrol, insülin rezistansı ve beta hücre disfonksiyonunu takip eden çalışmaları taramışlar. 17 randomize kontrollü çalışma ve en az 1 aylık takip süresine sahip gözlemsel çalışmaları dahil etmişler. 3 ay ve altındaki kısa süreli takiplerde D vitamini desteğinin glisemik kontrol ve insülin rezistansı ve beta hücre disfonksiyonu gibi metabolik parametrelerde düzelmeye yol açtığını göstermişler. Fakat çalışmaların dizaynında metot hataları olabileceğini düşündüren kanıtlar mevcutmuş. Uzun süreli çalışmalarda HbA1c, beta hücre fonksiyonu ve insülin rezistansı üzerine önemli bir etki gösterememişler. Sonuç olarak şundaki mevcut çalışmalar ışığında D vitamini desteğinin glisemik parametreler zerinde iyi yönde bir etkisi olduğu gösterilememiş. Daha iyi çalışma tasarımları, uygun doz D vitamini, fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara halen ihtiyaç olduğunu belirtmişler [150].

Sadiya ve ark. tarafından 2015 yılında Birleşik Arap Emirlikleri’nde yapılan çift körlü randomize kontrollü bir çalışmada D vitamini takviyesi ile obez tip 2 DM hastaların vücut yağ dağılımlarının ölçülmesi amaçlanmış. Çalışma tasarımında hastaların çift kör olarak 6 ay, sonrasında körsüz 6 ay takip edilmesi planlanmış.

Çalışmaya 87 obez tip 2 DM tanılı hasta alınmış. Hastaların D vitamini düzeyi, antropometrik ölçümleri, diyet, güneşe maruziyet gibi yaşam tarzı özellikleri sorgulanmış. Çalışma 3 fazdan oluşmuş. 45 hasta D vitamini koluna; 42 hasta plaseboya seçilmiş. İlk fazda vitamin D kolunda 6000 IU vitamin D3/gün olarak 3 ay; 2. fazda 3 ay boyunca 3000 IU vitamin D3/gün olarak hastalara takviye verilmiş. 3. fazda ise 6 ay boyunca körsüz olarak hastalara günlük 2200 IU D3 replasmanı yapılmış. Sonuç olarak D vitamini desteği ile antropometrik ölçümlerde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiş [151].

Kampmann ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışma 12 hafta boyunca D3 vitamini ile tedavi edilen Tip 2 DM tanılı hastaların beta hücre fonksiyonları ve metabolik markerlarındaki değişimini gözlemlemeyi amaçlamış. Plasebo kontrollü çift körlü randomize kontrollü bir çalışma olarak tasarlanmış. 16 D vitamini eksik ve tip 2 DM tanılı hasta alınmış. Sekiz hastaya 280 µg/gün 2 hafta boyunca, 140 µg/gün 10 hafta boyunca D vitamini replasmanı yapılmış. Diğer 8 hastaya aynı şekilde görünen plasebo tablet verilmiş. Tedaviden önce hastaların tüm incelenen parametreleri ölçülmüş. Sonuç olarak tedavi alan grupta 12 hafta sonunda 25(OH)D ve 1-25(OH)'D düzeyleri anlamlı derecede artmış ($p= 0.01$, $p= 0.004$). Fakat insülin sensitivitesi, inflamasyon, kan basıncı, lipid profili veya HbA1c ile ilgili herhangi bir değişime rastlanmamış ($p 0.05$ ve 0.10 arasında). Sonuç olarak D vitamini desteği ile insülin rezistansı, kan basıncı, inflamasyon veya HbA1c'nin düzeldiği gösterilmemiş. Çok az miktar insülin sekresyonunun arttırabileceği sonucuna varılmış [152].

Bazı çalışmalarda gösterildiği gibi çalışmamızda da vitamin D statüsü ve HbA1c arasında ters bir ilişki olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Son dönemlerde yapılan meta analizlerde bizim sonuçlarımıza karşıt sonuçlar elde edilmiştir. Fakat genel olarak kabul edilen görüş daha çok sayıda hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmaların yapılmasıdır.

Çalışmamızda daha uzun bir süreyi kapsayacak şekilde planmış olmakla beraber teknik yetersizlikler nedeni ile yaklaşık 1,5 yıllık süreçteki hastaları çalışmamıza dahil edemedik. Buna rağmen hasta sayımız oldukça yüksek düzeydeydi. Hastaların kullandığı ilaçların, giyim-kuşam tarzının, yeme-içme alışkanlıklarının bilinmemesi; daha önce D vitamini replasmanı yapıp yapılmadığının bilinmemesi çalışmamızın negatif taraflarındandır. Fakat bu veriler ışığında da elde ettiğimiz veriler oldukça kıymetlidir.

6. SONUÇLAR

- 1- Tüm hastaların D vitamini düzeyi ortalaması $22,24 \pm 15,04$ mg/dl olarak tespit edilmiştir. Ciddi eksiklik ($\leq 9,99$ ng/ml) grubunda 1925 hasta (%20,8); eksiklik (10-19,99 ng/ml) grubunda 2762 hasta (%29,8); yetersizlik (20-29,99 ng/ml) grubunda 2418 hasta (%26,1); normal (≥ 30 ng/ml) seviye grubunda 2157 hasta (%23,3) vardır. D vitamini düzeyi <20 mg/dl olan hastalar %50,6'dır. Hastaların %76,6'sının D vitamini seviyesi <30 mg/dl'nin altında olup uygun düzeyde olmadığı gösterilmiştir.
- 2- Hastaların HbA1c düzeylerine göre; diyabet olmayan- normal HbA1c seviyesine sahip 4635 kişide (%49,5); prediyabet 2580 kişide (%26,7); diyabet 2047 kişide (%23,7) tespit edildi.
- 3- Erkeklerde D vitamini düzeyi $22,9 \pm 13,14$ ng/ml; kadınlarda $22,0 \pm 15,66$ ng/ml olarak tespit edildi. Erkeklerde D vitamini yetersizlik %76,4; kadınlarda %76,8 idi. Hastaların erkek kadın cinsiyete göre D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Erkeklerde D vitamini ortalaması daha yüksektir.
- 4- Yaş gruplarında D vitamini seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). En düşük D vitamini seviyesi 18-49 yaş arasında tespit edilmiştir ($20,14 \pm 13,41$ ng/ml).
- 5- Mevsimlere göre D vitamini seviyesi Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır ($p < 0,001$). En yüksek D vitamini seviyesinin yaz ve sonbahar aylarında en düşük kış aylarında olduğu tespit edilmiştir (yaz= $24,04 \pm 14,01$ ng/ml; sonbahar= $24,43 \pm 15,47$ ng/ml; kış= $19,72 \pm 13,59$ ng/ml).
- 6- GFR düzeyine göre D vitamini seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. GFR 30 ml/dk'ın altında olan grupta D vitamini seviyesi anlamlı olarak düşüktür ($p < 0,001$).
- 7- D vitamini grupları [şiddetli eksiklik ($\leq 9,99$ ng/ml), eksiklik (10-19,99 ng/ml), yetmezlik (20-29,99 ng/ml), normal (≥ 30 ng/ml) seviye] arasında HbA1c düzeyleri Kruskal-Wallis ile karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmuştur ($p < 0,001$).

- 8- Alt grup analizi yapıldığında şiddetli eksiklik ($\leq 9,99$ ng/ml) olan ve normal (≥ 30 ng/ml) seviyede D vitamini olan hasta grupları anlamlı farkı oluşturmuştur ($p < 0,05/4 = 0,0125$ Bonferroni düzeltmesi ile anlamlı kabul edilmiştir).
- 9- HbA1c gruplarında D vitamini düzeyleri Kruskal-Wallis ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmuştur ($p < 0,001$).
- 10- HbA1c alt gruplarına göre D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında HbA1c değeri %7'nin üstünde olan tüm alt grupların diğer gruplar ile (sadece 6,5-6,99 grubu hariç) istatistiksel olarak anlamlı farkı oluşmuştur [*p değeri $< 0,05/6 = 0,0083$ (Bonferroni düzeltmesi ile) anlamlı kabul edildi]. Analizde anlamlı farkı oluşturan önemli değerler %7 ve üstü HbA1c değerleridir.
- 11- Hastalar diyabet olup olmamasına göre ayrıldığında da diyabet olmayan grubun D vitamini düzeyi $23,03 \pm 15,37$ ng/ml, diyabetik grubun ise $19,47 \pm 13,46$ ng/ml olarak tespit edilmiştir, gruplar arası istatistiksel anlamlı fark gösterilmiştir ($p < 0,001$).
- 12- Hastalar diyabet olup olmamasına göre ayrıldığında iki grupta da D vitamini alt grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).
- 13- Hastalar DM var-yok olarak ayrılıp, D vitamini alt gruplarına göre HbA1c ortalamaları karşılaştırılmıştır. Diyabet olmayan grupta sadece eksiklik (10-19,99 ng/ml) ile yetersizlik (20-29,99 ng/ml) grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,001$). Diyabet olan grupta ise ciddi eksiklik ($\leq 9,99$ ng/ml) ile eksiklik (10-19,99 ng/ml) ve yetersizlik (20-29,99 ng/ml) ile normal (≥ 30 ng/ml) olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış (sırasıyla $p = 0,090$; $p = 0,046$); fakat diğer tüm alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05/4 = 0,0125$ (Bonferroni düzeltmesi ile) anlamlı kabul edildi).
- 14- Albumin normal olup olmamasına göre sınıflandırıldığında D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$).
- 15- HbA1c D vitamini, yaş ve cinsiyet ile doğrusal regresyon modeli ile açıklanmak istendiğinde HbA1c değişiminin %6'sını açıklamaktadır.

7. ÖZET

Hastanemizde 2010-2015 Yılları Arasında Aynı Anda D Vitamini ve HbA1c Düzeyine Bakılmış Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmamızda D vitamini ve HbA1c aynı anda bakılmış hastaların eksiklik derecesi, HbA1c düzeyi ve bunlar arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi veri tabanından 13779 25(OH)D ve HbA1C aynı anda bakılmış hasta verisine ulaşıldı. Hastalardan 4510'nu aynı kişiler olması nedeni ile çıkartıldı. Değerlendirmeye 9269 hasta alındı. Hastaların 25(OH)D düzeyine, HbA1C yüzdesine, kreatinin seviyelerine, ALT, albumin, LDL, trigliserid, kalsiyum, fosfor, magnezyum, GGT, parathormon, tiroid stimüle edici hormon), serbest T4 LDH, HDL, idrar kalsiyumu değerlerine ulaşıldı. Glomeruler filtrasyon hızı (GFH) hastanın tetkikinin yapıldığı tarihteki yaşı ve kreatinin değeri göz önüne alınarak MDRD 4 formülü ile hesaplandı.

Hastalar gruplandırılırken D vitamini düzeyine göre 0-9.99 ng/ml ciddi (şiddetli) eksiklik, 10-19.99 ng/ml eksiklik, 20-29.99 ng/ml yetersizlik, 30 ng/ml ve üstü normal olarak alındı. HbA1C için iki farklı gruplandırma yapıldı. İlkinde amaç normal (<%5.69), prediyabet (%5,7-6,49) ve diyabet (>%6,5) olarak alındı. GFR için hasta grupları 0-29,99 ml/dk; 30-59.99 ml/dk; 60 ml/dk ve üstü olarak alındı. Yaş gruplamasında 18-49/50-64/65 yaş ve üstü olarak gruplandırma yapıldı. 65 yaş üstü popülasyonda kendi içinde iki gruba ayrıldı ve 65-74/75 ve üstü olarak kabul edildi. Albumin için normal değer 3,5 g/dl olarak alındı.

Hastaların D vitamini düzeylerine göre ciddi eksiklik %20,8; eksiklik %29,8; yetersizlik %26,1; normal seviye %23,3 olarak tespit edildi. D vitamini düzeyi <20 mg/dl olan hastalar %50,6'dır. Hastaların %76,6'sının D vitamini seviyesi <30 mg/dl'nin altında olup uygun düzeyde olmadığı gösterilmiştir

HbA1c düzeylerine göre diyabet olmayan %49,5; prediyabet %26,7; diyabet %23,7 olarak tespit edildi.

D vitamini seviyesi, cinse göre kadın cinsiyette ve yaşa göre 18-49 yaş aralığında daha düşük tespit edildi.

HbA1c ortalaması daha iyi olan Diyabetik olmayan grupta D vitamini seviyesi daha yüksek bulunurken, diyabetik grupta HbA1c düzeyi yükseldikçe D vitamini düzeyinde düşme tespit edildi. Bu kesitsel çalışmamızda literatürü destekler şekilde 25(OH)D ile HbA1c arasında ters-negatif bir ilişki olduğunu gösterdik. Böylece, diyabetik hastalarda D vitamini düzeyi bakılmasının faydalı olabileceği sonucuna varabiliriz.

Anahtar kelimeler: D vitamini, 25(OH)D, Diyabet, HbA1c



8. ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Patients with Concurrent Measurements of HbA1c and Vitamin D Levels in Our Institution Between 2010-2015

In this study, we aimed to evaluate the frequency and severity of vitamin D deficiency and the relationship between vitamin D and HbA1c levels. At the same time HbA1c and Vitamin D levels measured and cofounding factors recorded evaluated between 2010-2015 in our institution.

13779 patients' concurrent 25(OH)D and HbA1C were accessed and evaluated retrospectively. 4510 measurements were omitted due to recurrence. Data from 9269 patients were included in final analysis. 25(OH)D, HbA1C (%), creatinine, ALT, albumin, LDL, triglyceride, calcium, phosphorus, magnesium, GGT, parathormone, TSH, free T4 LDH, HDL and urinary calcium levels were analyzed. Glomerular filtration rate was calculated using MDRD 4 formula.

Patients were classified as: 0-9.99 ng/ml severe deficiency, 10-19.99 ng/ml deficiency, 20-29.99 ng/ml insufficiency and 30 ng/ml or higher as normal. HbA1C was categorized as normal (<5.69%), pre-diabetes (5.7-6.49%) and diabetes (>6.5%). GFR was further classified as 0-29.99 ml/min; 30-59.99 ml/min; 60 ml/min and higher. Age was grouped as 18-49, 50-64 and 65 or higher. 65 or higher group was further categorized as 65-74 and 75 or higher. Normal value for albumin was considered as 3.5 g/dl.

Frequency of severe deficiency was 20.8%; deficiency was 29.8%; insufficiency was 26.1%; and 23.3% of patients had normal vitamin D levels. 50.6% of all patients had vitamin D levels lower than 20 mg/dl and 76.6% had vitamin D levels lower than 30 mg/dl. Vitamin D levels were lower in females and in patients between ages of 18-49.

49.5% of the patients had normal HbA1c levels; 26.7% of the patients had prediabetes and diabetes was present in 23.7% of the study population.

In non-diabetic patients vitamin D levels were higher, however, in patients with diabetes, vitamin D showed likelihood to decrease with increased HbA1c levels

representing poor control of diabetes. This retrospective analysis supports the previous literature suggesting a negative relation between vitamin D and HbA1c levels. We conclude that it may be beneficial to assess vitamin D levels in all diabetic patients.

Key words: Vitamin D, 25(OH) D, diabetes, HbA1c



9. KAYNAKLAR

- [1] Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31(1): 48–54.
- [2] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266–81.
- [3] Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases , cancers, and cardiovascular disease 1 – 4. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678–88.
- [4] Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C, et al. Vitamin D and diabetes. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 38(1): 419–46.
- [5] Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6): 726–76.
- [6] Zipitis CS, Akobeng K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93(6): 512–7.
- [7] Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1379–81.
- [8] Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1422–8.
- [9] Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, Hanley D, Pittas AG, Tjosvold L, Johnson J. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Improving Glucose Homeostasis and Preventing Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 August: jc20142136.
- [10] Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 67(1): 103–9.
- [11] Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The Clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; Feb 9: 341–6.
- [12] Hanas R, John G. 2010 Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2010; 33(8): 1903–4.

- [13] Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2239–44.
- [14] Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(7): 720–55.
- [15] Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık 2004; 2060-75.
- [16] Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88(2): 296–307.
- [17] Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, et al. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. *J Am Coll Nutr* 2015; 34(4): 359–65.
- [18] Holick MF. Vitamin D: A D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66(2): 182–94.
- [19] Holick MF. Resurrection of vitamin D and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2062–72.
- [20] Fawkes G, Steenbock H. The induction of growth-prompting and cal- cifying properties in a ration exposed to light. *Science* 1924; 60: 224–5. vol. LX, no. 1549, 1905.
- [21] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2): 471–8.
- [22] MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* 1982,(80-.), 216(4549): 1001–3.
- [23] Tian XQ, Chen TAIC, Shao Q. D Vitamin. Characterization of the Translocation into the Circulation. *Endocrinology* 1994; 135(2): 655–61.
- [24] Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human Plasma Transport of Vitamin-D After Its Endogenous Synthesis. *J Clin Invest* 1993; 91(6): 2552–5.
- [25] Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211(4482): 590–3.
- [26] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3): 353–73.

- [27] Vogt C, Berg R, Randolph P, Legler JM, Hughes C, Lab G, Crow F, Preston C, Opitz J. Target cells for 1,25-dihydro Vitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science* 1979; 20: 1188- 90. vol. 206, no. DECEMBER, pp. 1188–1190, 1979.
- [28] Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, et al. Evidence that both 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and 24-hydroxylated D₃ enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem* 2006; 99(3): 922–35.
- [29] Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2010; 39(2): 243–53.
- [30] Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, DeLuca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(13): 6112–6.
- [31] Prié D, Friedlander D, Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(9): 1717–22.
- [32] Liu S. Fibroblast Growth Factor 23 Is a Counter-Regulatory Phosphaturic Hormone for Vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(5): 1305–15.
- [33] Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460(2): 213–7.
- [34] Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 2000; 39: 57–106.
- [35] Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and lat-itude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure towinter sunlight in Boston and Edmonton will not promotevitamin D₃synthesis in human skin. *J Clinical Endocrinol Metab* 1988; 67(2): 373–8.
- [36] Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79(3): 362–71.
- [37] Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81(6): 1287–90.

- [38] Holick M, Matsuoka L, Wortsman J. Age, Vitamin D, and Solar Ultraviolet. *Lancet* 1989; 334(8671): 1104–5.
- [39] Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased Skin Pigment Reduces the Capacity of Skin To Synthesise Vitamin D3. *Lancet* 1982; 319(8263): 74–6.
- [40] Dawodu A, Absood A, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, Khalayli G. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Biosoc Sci* 1998; 30(4): 431–7.
- [41] Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(8): 1165–8.
- [42] Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59(1): 242.
- [43] McKinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat and season with vitamin D status among young women: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(4): 535–41.
- [44] Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1): 157–61.
- [45] Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.
- [46] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–30.
- [47] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1151–4.
- [48] T Kılavuzu. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - 2016. 2016.
- [49] Pazirandeh S. Overview of Vitamin D UpToDate. UpToDate 2009.
- [50] Misra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrez Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398–417.

- [51] Ross A, Manson J, Abrams S, Aloia J, Brannon P, Clinton S, Durazo-Arvizu R, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 53–8.
- [52] Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(4): 619–30.
- [53] Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it?. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2): 301–17.
- [54] Cauley JA, LaCroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149(4): 242–50.
- [55] Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371(1–2): 1–12.
- [56] Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92(1): 4–8.
- [57] Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr* 2013; 16(7): 1306–13.
- [58] Hekimsoy Z, Dinc G, Kafesciler S, Onur E, Guvenc Y, Pala T, Guclu F, Ozmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010; 10(1): 782.
- [59] Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3–5): 620–5.
- [60] Maclaughlin J, Holick MF. Aging Decreases the Capacity of Human-Skin to Produce Vitamin-D3. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1536–8.
- [61] Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 3989–95.
- [62] Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(1): 41–6.
- [63] Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, Hoffman AR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3): 545–53.

- [64] Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D 2 and vitamin D 3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status : a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1357–64.
- [65] Gallagher JC, Sai A, Ii TT, Smith L. Original Research Women. *Ann Intern Med* 2012; 156: 425–37.
- [66] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Janet Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1): 204–10.
- [67] Heaney RP. Symposium: Optimizing Vitamin D Intake for Populations with Special Needs: Barriers to Effective Food Fortification and Supplementation Barriers to Optimizing Vitamin D 3 Intake for the Elderly 1. *J Nutr* 2006; 136(4): 1126–9.
- [68] Group WCC, Joshi D, Center JR and Eisman JA. Vitamin D deficiency in adults. 2010; 33: 1–7.
- [69] Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke JP, Visser M, Deeg DJH, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2058–65.
- [70] Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5766–72.
- [71] Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in Patients With Persistent, Nonspecific Musculoskeletal Pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 December: 1463–70.
- [72] Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons. *Am J Clin Nutr* 2004; 2: 752–8.
- [73] Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen EF. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(6): 419–24.
- [74] Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin d on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): 4336–45.

- [75] Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib A, Fatourehchi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 2997–3006.
- [76] Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: A meta-analysis. *QJM* 2007; 100(4): 185–92.
- [77] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Zee RY, Wong JB. Effect of vitamin D on falls. *J Am Med Assoc* 2004; 291(16): 1999–2006.
- [78] Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12(12): CD005465.
- [79] Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1721–4.
- [80] Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16(2): 83–95.
- [81] Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, Giovannucci EL. Plasma Vitamin D Metabolites and Risk of Colorectal Cancer in Women. 2004; 13 September: 1502–9.
- [82] Topolcan O, Fuchsova R, Svobodova S, Kucera R, Vrzalova J, Narsanska A, Treskova I, et al. Vitamin D and Cancer. *Tumor Biol* 2012; 33: 61.
- [83] USP Services, Force T, Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. *Annals of Internal Medicine Review Vitamin D With or Without Calcium Supplementation for Prevention of Cancer and Fractures: An Updated Meta-analysis for the.* *Ann Intern Med* 2011; 155: 12.
- [84] Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding E. Plasma vitamin D levels, menopause and risk of breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92(3): 123–31.
- [85] Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006; 66(20): 10213–9.
- [86] Helzlsouer KJ, Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172(1): 4–9.
- [87] M KL, L LI, H BW, H NS A A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc* 2006; 296(23): 2832–8.

- [88] Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A, Greenwood CMT, Thanassoulis G, Richards JB. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med* 2015; 12(8): 1–20.
- [89] Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, Greissl C, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(5): 1624–31.
- [90] Ferri C, Cominelli F. Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016; 21(11): 2708–17.
- [91] Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348 April: 2035.
- [92] Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29(1): 21–30.
- [93] Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, McGrath JJ, Burne THJ. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(1).
- [94] Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2010; 122(190): 88–92.
- [95] McGrath J. Does ‘imprinting’ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders?. *Med Hypotheses* 2001; 56(3): 367–71.
- [96] Lee DM, Tajar A, O’Neill TW, O’Connor DB, Bartfai G, Boonen S, Bouillon R, et al. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 2012; 25(10): 1320–8.
- [97] Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia; A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79(13): 1397–405.
- [98] Anglin RES, Samaan S, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202(2): 100–7.
- [99] Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346 March: 1169.
- [100] Levine AS, Kotz CM, Gosnell BA. Sugars: hedonic aspects, neuroregulation, and energy balance. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(4): 3551–62.

- [101] Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010; 86(1011): 18–25; quiz 24.
- [102] Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z. et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med* 2013; 10(2).
- [103] Zhao G, Ford E, Li C. Associations of Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone With Surrogate Markers of Insulin Resistance Among US. Adults Without Physician-Diagnosed Diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 25–8.
- [104] Sollid ST, Hutchinson MYS, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Joakimsen RM, Schirmer H, et al. No effect of high-dose vitamin D supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2123–31.
- [105] Krul-Poel YHM, Westra S, Ten Boekel E, Ter Wee MM, Van Schoor NM, Van Wijland H, Stam F, et al. Effect of Vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY Trial): A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1420–6.
- [106] Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33(3): 456–92.
- [107] Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH. *Annals of Internal Medicine Review Systematic Review: Vitamin D and Cardiometabolic Outcomes.* *Ann Intern Med* 2010; 152(5): 307–14.
- [108] von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103(4): 549–55.
- [109] Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA 1c. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 275–8.
- [110] Svendsen PA, Lauritzen T, Søgaard U, Nerup J. Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1982; 23(5): 403–5.
- [111] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1473–8.

- [112] Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Naito HK, Goldstein DE. Interlaboratory comparison of glycohemoglobin results: College of American Pathologists Survey data. *Clin Chem* 1991; 37(10).
- [113] Steffes MW, Sacks DB. Measurement of circulating glucose concentrations: The time is now for consistency among methods and types of samples. *Clin Chem* 2005; 51(9): 1569–70.
- [114] Care C. The Effect of Iron and Erythropoietin Treatment on the A1C of Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease. 2010; 33(11): 2310–3.
- [115] Brown JN, Kemp DW, Brice KR. Class Effect of Erythropoietin Therapy on Hemoglobin A(1c) in a Patient with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease Not Undergoing Hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29(4): 468–72.
- [116] Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciraolo PJ, Palascak MB, Clinton HJ. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008; 112(10): 4284–91.
- [117] Duran L, Rodriguez C, Drozd D, Nance RM, Delaney JAC, Burkholder G, Mugavero MJ, et al. Fructosamine and hemoglobin a1c correlations in HIV-infected adults in routine clinical care: Impact of anemia and albumin levels. *AIDS Res Treat* 2015; 2015.
- [118] Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2453–7.
- [119] Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: Implications for the diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1067–72.
- [120] Mell A, Kompl VE, Tani K. Z Kılavuzu, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu 2016.
- [121] King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16(1): 157–77.
- [122] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414–31.
- [123] Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National

- Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 518–24.
- [124] Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551–6.
- [125] D. O. F. Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; vol. 33, no. SUPPL. 1
- [126] Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, et al. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3160–7.
- [127] Nathan DM, Balkau B, Bonora E, Borch-Johnsen K, Buse JB, Colagiuri S, Davidson MB, et al. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327–34.
- [128] WHO. WHO | Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated Rep., WHO Consult 2011; 1–25.
- [129] Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci Ö. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(3): 173–7.
- [130] Nessvi S, Johansson L, Jopson J, Stewart A, Reeder A, McKenzie R, Scragg RK. Association of 25-Hydroxyvitamin D3 Levels in Adult New Zealanders with Ethnicity, Skin Color and Self-Reported Skin Sensitivity to Sun Exposure. *Photochem. Photobiol* 2011; 87(5): 1173–8.
- [131] Carrillo-Vega MF, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU. Vitamin D deficiency in older adults and its associated factors: a cross-sectional analysis of the Mexican Health and Aging Study. *Arch Osteoporos* 2017; 12(1): 8.
- [132] Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36(11–12): 775–81.
- [133] TURDEP-II Çalışma Grubu. TURDEP- II Sonuçları : Türkiye’de Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551–6.
- [134] Report MW. Surveillance of Certain Health Behaviors and Conditions Among States and Selected Local Areas - Behavioral Risk Factor Surveillance System United States 2009. 2011; vol. 60, no. 9.

- [135] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2000; 358(9292): 1500–3.
- [136] Chiu KC, Chu A, Go WLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5): 820–5.
- [137] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JM, Hu F. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 650–6.
- [138] Kondo M, Toyoda M, Miyatake H, Tanaka E, Koizumi M, Komaba H, Kimura M, et al. The Prevalence of 25-hydroxyvitamin D Deficiency in Japanese Patients with Diabetic Nephropathy. *Intern Med* 2016; 55(18): 2555–62.
- [139] Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. Regulatory T-Cells and Arrests Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Diabetes* 2002; 25(25): 1367–74.
- [140] Deficiency Inhibits Pancreatic Secretion of. *Science* (80-.), vol 209. 1980 August; 823–5.
- [141] Song BM, Kim HC, Choi DP, Oh SM, Suh I. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and insulin resistance in a rural population. *Yonsei Med J* 2014; 55(4): 1036–41.
- [142] Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: Results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of Prospective studies. *Diabetologia* 2012; 55(8): 2173–82.
- [143] Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Associations between concentrations of vitamin D and concentrations of insulin, glucose, and HbA1c among adolescents in the United States. *Diabetes Care* 2011; 34(3): 646–8.
- [144] Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C Levels With Vitamin D Status in U.S. Adults. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1236–8.
- [145] Behradmanesh S, Roudini K, Baradaran A. Effect of supplementary Vitamin D on improvement of glycemic parameters in patients with Type 2 Diabetic. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(151).
- [146] Bellan M, Guzzaloni G, Rinaldi M, Merlotti E, Ferrari C, Tagliaferri A, Pirisi M, Aimaretti G, Scacchi M, Marzullo P. Altered glucose metabolism rather

than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13(1): 57.

- [147] Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013; 4(4): 122–8.
- [148] Chung SJ, Lee YA, Hong H, Kang MJ. Inverse relationship between vitamin D status and insulin resistance and the risk of impaired fasting glucose in Korean children and adolescents: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009 – 2010. *Public Health Nutr* 2013; 17(4): 795–802.
- [149] Eva ES, Luisa AM, Berta G. High prevalence of vitamin D deficiency and lack of association with subclinical atherosclerosis in asymptomatic patients with Type 1 Diabetes Mellitus from a Mediterranean area. *Acta Diabetol* 2015; 773–9.
- [150] Haroon NN, Anton A, John J, Mittal M. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 3.
- [151] Sadiya A, Ahmed SM, Carlsson M, Tesfa Y, George M, Ali SH, Siddieg HH, Abusnana S. Vitamin D 3 supplementation and body composition in persons with obesity and type 2 diabetes in the UAE : A randomized controlled double-blinded clinical trial. *Clin Nutr* 2016; 35(1): 77–82.
- [152] Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, Moller N, Christensen B, Rejnmark L, Wamberg L, Orskov L. Effects of 12weeks 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.