

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

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM
25-HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Nurdan ŞİMŞEK

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Güngör AKÇAY

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ONAY.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
3. MATERYAL VE METOD.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), en sık rastlanılan endokrinolojik hastalıktır. Günümüzde, birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede, epidemik hastalık olarak kabul edilmekte ve çoğu gelişmiş ülkenin, ilk beş ölüm nedeni arasında dördüncü sırada yer almaktadır. DM, genetik ve immün yapının neden olduğu bir seri patolojik olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, mutlak veya göreceli azlığı veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan, kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır (1).

Tip 2 DM çoğunlukla kuvvetli bir genetik yükle karakterizedir. Aile öyküsü hemen hepsinde mevcuttur. Patogenezinde üç önemli faktör rol oynar: Pankreas beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğer glukoz üretiminin artmasıdır. Daha çok ileri yaştaki kişilerde, sedanter yaşam sürenlerde ve obezlerde görülür. Ancak obez olmayanlarda da görüldüğü bilinmekle birlikte etiyolojik sınıflamada bu önem kazanır. Buna göre, obez tip 2 DM' lulara insülin direnci daha önemli iken, obez olmayanlarda insülin sekresyon bozukluğu birinci plandadır(2).

DM tanı kriterleri;

1-Hemoglobin A1C (A1C) $\geq$ %6,5 olması,

2-Açlık plazma glukozu (APG) $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) olması,

3-Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması,

4-Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir andaki plazma glukoz değerinin $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olmasıdır (3).

Çok ağır DM semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, DM tanısının konulabilmesi için yukardaki kriterlerden birinin olması ve daha sonraki bir gün başka bir yöntemle doğrulanması gerekir.

Endojen vitamin D durumu, serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyine göre belirlenmektedir. 25(OH)D düzeyi, vitamin D eksikliği ve yetersizliği durumlarını tanımlamak için en iyi göstergedir. Vitamin D eksikliği, yetersizliği ve optimal 25(OH)D düzeyleri ile ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Vitamin D yetersizliği, sekonder hiperparatiroidiyi, artmış kemik yapımı-yıkımını ve kemik mineral kaybını önleyen en düşük serum 25(OH)D düzeyinin (20ng/ml) altı olarak tanımlanmaktadır. Serum 25(OH)D düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olması kas kuvvetinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Maksimum kalsiyum emilimi ve optimal sağlık için serum 25(OH)D düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması önerilmektedir(4).

Sekonder osteoporoz nedenleri arasında gösterilen DM, değişik nedenli bozuklukların heterojen bir grubu olmakla birlikte, hiperglisemi, mutlak veya rölatif insülin yetersizliği veya insüline direnç ve bazı uzun dönem komplikasyonların gelişmesine eğilimle karakterizedir. Diyabetik komplikasyonlar, hassas dokulardaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanır. Bu komplikasyonlar; metabolik anormallik, hiperglisemi ve insülin yetersizliği olmayan bireylerde nadiren görülür. Bu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların patogeneplerinden sorumlu mekanizmalar araştırılmaktadır. Öne sürülen mekanizmalardan bazıları değişmiş miyoinozitol metabolizması, non-enzimatik glikozilasyon, değişmiş hemodinamikler ve genetik faktörlerdir. Ancak bu mekanizmalardan hangisinin direkt olarak komplikasyon patogeneplerinden sorumlu olduğu bilinmemektedir. Bilinen şudur ki diyabetik tüm hastalarda bu komplikasyonlar gelişmemektedir ve komplikasyon gelişim oranı ve ciddiyetinde değişiklik vardır (5).

Kemik mineral yoğunluğundaki kayıp, Tip 2 DM'un kronik komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (6). Diyabetik olgularda osteopeni ve osteoporoz prevalans ve insidansı göz önüne alınırsa, kemik metabolizmasında diyabet kontrolü kadar cinsiyetinde etkisi vardır (7). Diyabetik osteopeni patogenezinin katkısı olan faktörlerin bazıları devamlı hiperglisemik durum, böbreklerden kalsiyum-fosfat kaybı, insülin/insülin benzeri büyüme faktörü etkisinde azalma, glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu ve nöropati, nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar, vitamin D metabolizma değişiklikleri ve osteoblast işlevlerinde azalma olarak sıralanabilir. Osteopeni nedenleri arasında osteoporoz, osteomalazi, glukokortikoidlere bağlı osteopeni, osteitis fibrosa, kemiği ilgilendiren diffüz malignansiler, osteogenezis imperfekta tarda sayılabilir.

Osteoblastik defisitinin diyabetik osteopeni oluşumunda major bir rol aldığı öne sürülmüştür. Tek başına devamlı hipergliseminin osteoblast proliferasyonunu ve osteoblastların parathormon (PTH) ile 1,25 dihidroksi D vitamini (1,25(OH)₂D)'ne cevabını baskıladığı gösterilmiştir. (1,25(OH)₂D)'ne osteoblastların cevabının azlığı diyabetik hastalarda (1,25(OH)₂D) verilmesi sırasında serum osteokalsin düzeyindeki artışın düşük olduğunun gösterilmesi ile teyit edilmiştir (8).

D vitamini insülin salınımı ve yağ yıkımını etkileyebilmektedir. Vitamin D reseptörünün (VDR) genetik çeşitliliği yaygındır, bu çeşitliliğin kemik mineral yoğunluğu ve tip 2 DM ile olan ilişkisi pek çok çalışmada görülmüştür (9,10,11). VDR gen çeşitliliğinin yüksek oranda şişmanlık ve erken başlangıçlı tip 2 DM ile ilişkisi gösterilmekle birlikte patofizyolojik mekanizma açıklanamamıştır (9).

D vitamini, çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekeriindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. D vitamini yetersizliğinin metabolik sendrom ve tip 2 DM için risk faktörü olduğu ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve β hücre işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (12,13). D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun 1,25(OH)₂D kullanılmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir (9). Sıçanlar

üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğinin insülin yapımını baskıladığı gösterilmiştir (14). D vitamininin bu etkisi insanlarda da gösteren, örneğin D vitamini eksikliği olan tip 2 diyabetikler ve diyabetik olmayanlara D vitamini desteği verilmesiyle insülin salınımının düzeldeğini gösteren çalışmalar mevcuttur(15). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 25(OH)D'nin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye artışıyla insülin duyarlılığında % 60 oranında düzelme olabildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte insülin duyarlılığında % 60 düzelme görölmesi D vitamini tedavisinin troglitazon veya metformin tedavisine göre daha etkili olduğuna işaret etmektedir (16). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada D vitamini yetersizliği olan olgularda D vitamini yetersizliği olmayanlara göre metabolik sendrom sıklığı daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada vücut yağ oranı artışının 25(OH)D düzeyinin düşmesinde ve insülin direncinde anahtar rol oynadığı, dolayısıyla vücut yağı ile 25(OH)D düzeyinin ters orantılı olduğu gösterilmiştir (17). Yine erişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada 25OHD düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki, insülin duyarlılığı ile PTH düzeyleri arasında negatif ilişki gösterilmiştir ve insülin direnciyle ilişkili D vitamini eksikliğinin hafif derecede hiperparatiroidiye yol açtığı görölmüştür (18,19). D vitamini eksikliği için tek başına hastalıkların patogenezinde rol oynadığı söylenemese de, tip 2 DM, metabolik sendrom veya her ikisi için yardımcı bir etmen olduğu belirtilmektedir (12).

Çalışmamızda tip 2 DM hastalarında serum 25(OH)D düzeyi araştırılacaktır. Böylece tip 2 DM hastalarına profilaktik olarak vitamin D'nin tedaviye eklenmesi gerekliliği araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım:

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, özellikle hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozuklukları ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır (2). DM klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi klinik belirtilerle bazen de retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonları ile karşımıza gelir. Ayrıca emosyonel ve sosyal açıdan hastada belirgin psikososyal sorunlara yol açar (2,20,21).

2.1.2. Epidemiyoloji:

DM'un dünyadaki prevalansı son 20 yılda dramatik olarak artmıştır. 1985 yılında 30 milyon, 2000 yılında 177 milyon diyabet vakası bulunmuştur. Güncel çalışmalarda 2030 yılında 360 milyondan fazla kişinin diyabet olacağı tahmin edilmektedir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM prevalansı artmaktadır. Özellikle tip 2 DM ülkelerin endüstrileşmesi, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artmasıyla daha fazla artmaktadır.

Amerika'da 2005 yılında hastalıkları kontrol ve önleme merkezi 20,8 milyon DM vakası bildirmiştir. Populasyonun % 7 sinin diyabetik olduğu anlaşılmıştır ve bu hastaların % 30'u daha önce diyabetik olduğunu bilmemektedir. Amerikada 2005 yılında 20 yaş üstü bireylerde 1,5 milyon yeni DM tanısı alan vaka vardır.

Diyabet prevalansı yaşla artmaktadır. 2005 yılında Amerika'da 20 yaş altında DM prevalansı % 0,22, 20 yaş üstünde % 20,9'dur. 20 yaş üzeri şahıslarda diyabet prevalansı kadın ve erkeklerde birbirine yakındır. Ancak, 60 yaş üstünde, erkeklerde

diyabet prevalansı kadınlara göre belirgin olarak artmıştır. 2030 yılında dünyada diyabetik hastaların büyük kısmının 45-65 yaş arasında olacağı tahmin edilmektedir.

Hem tip 1 hem tip 2 DM insidansında farklı coğrafik varyasyonlar vardır. İskandinav ülkeleri yüksek tip 1 DM insidansına sahiptir. Örneğin Finlandiya'da 35/100000/yıl dır.Uzak Doğu'da tip 1 DM insidansı düşüktür. Örneğin Japonya'da ve Çin'de 1-2/100000/yıl. Kuzey Avrupa ve Amerika'da tip 1 DM insidansı 8-17/100000/yıl'dır.

Tip 2 DM prevalansı ve bozulmuş glukoz toleransı Uzak Doğu'da en yüksektir. Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde tip 2 DM daha azdır ve en düşük prevalans Rusya'dadır. Bu değişkenlik genetik, çevresel, davranışsal faktörlerden kaynaklanabilir.

2005 yılında hastalıkları kontrol ve önleme merkezleri Amerika Birleşik Devletleri'nde ki 20 yaş ve üzeri DM prevalansı Afrika kökenlilerde % 13,3, Latinler'de % 9,5, Nativ Amerikalı'larda % 15,1 ve İspanyol olmayan beyazlarda % 8,7'dir.

DM 2002 yılında Amerika birleşik devletlerinde mortalite nedenleri arasında 6. sıradadır. Dünyada 3 milyon/yıl insan DM nedeniye ölmektedir (1).

2.1.3. Tanı:

Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

- 1-Hemoglobin A1C (HbA1c) $\geq$ %6,5 veya,**
- 2-Açlık plazma glukozu (APG) $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) veya,**
- 3-Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya,**
- 4- Diyabet semptomlarıyla birlikte herhangi bir andaki plazma glukoz değerinin $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olmasıdır.**

Çok ağır DM semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, DM tanısının konulabilmesi için yukardaki kriterlerden birinin olması ve daha sonraki bir gün başka bir yöntemle doğrulanması gerekir.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı :

Gebeliğin 24. ve 28. haftasında 75 gr ile OGTT yapılır.

- Açlık kan şekeri ≥ 92 mg/dl veya,
- 1 saat kan şekeri ≥ 180 mg/dl veya,
- 2. saat kan şekeri ≥ 153 mg/dl olması kriterlerinden herhangi birinin varlığında gestasyonel DM tanısı konur (3).

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):

Açlık kan glukozu 100-126 mg/dL olan kişilerde, postprandiyal kan şekeri (120. dakika) 140 mg/dl ve üzerinde bulunanlarda, ailesel diyabet hikayesi olanlarda, açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıkları (gellikle 50 yaşın altında) olanlarda, operasyon, stres, travma, kortikesteroid kullanımı sırasında kan glikoz değerinin yüksek çıktığı kişilerde, metabolik sendrom düşünülen kişilerde, reaktif hipoglisemi düşünülen kişilerde (bu kişilerde OGTT süresi daha uzun tutulur), vücut kitle indeksi >25 kg/m² olan hipertansif kişilerde, dislipidemisi olan (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid >250 mg/dl) obez kişilerde, insülin direnci ile ilgili hastalıkları(polikistik over sendromu gibi) veya klinik bulguları (akantozis nigrikans) olan kişilerde, ve gebelerde OGTT yapılır. Test 8-14 saat açlıktan sonra yapılır. Teste sabah saat 7.00-9.00 arası başlanır. Erişkinlerde 75 g oral glukoz (maksimum insülin salınımının elde edildiği glukoz dozu) ile standart OGTT yapılır. Hamilelerde test gebeliğin 24-28. haftasında uygulanmaktadır (21,22).

2.1.4. Diyabetes Mellitus Sınıflaması:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1985 yılında diyabet hastalığını insüline bağımlı DM (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan DM (NIDDM) olarak ayırmıştır. Ancak bu sınıflamanın sınırlayıcı yönleri söz konusuydu. Çünkü DM heterojen bir hastalıktır; iki sınıf arasında ve kendi içlerinde etiyolojik ve fenotipik farklılıklar söz konusudur. 1997 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) bir etiyolojik sınıflama yaparak tip 1 ve Tip 2 DM sınıflamasını önermiştir (23).

Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (ADA 2011):

I- Tip 1 Diyabet: (Beta hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A: İmmünolojik

B: İdiyopatik

II-Tip 2 Diyabet: İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu neden olabilir.

III-Gestasyonel diyabet

IV-Diğer Spesifik Tipler

A: Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

1- Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY 3 -Maturity Onset Diabetes of the Young, Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet)

2- Kromozom 7, glikokinaz, (MODY 2)

3- Kromozom 20, HNF-4 alfa (MODY 1)

4- Kromozom 13, insülin promotor faktör-1 (MODY 4)

5- Kromozom 17 HNF-1B (MODY 5)

6- Kromozom 2 Neuro D1 (MODY 6)

4- Mitokondriyal DNA

5- Diğerleri

B: İnsülin etkisinde genetik defekt

C: Ekzokrin pankreas hastalıkları

D: Endokrinopati

E: Enfeksiyonlar

F: İmmün diyabetin bilinmeyen formları

G: İlaç ya da kimyasallara bağlı

H: Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar (3).

2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus :

Tip 2 diyabet, gerek yaygınlığı gerekse neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlardan dolayı günümüzde hala en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetiklerin ortalama % 85'ini oluşturmaktadır (1). Uzun sürebilen asemptomatik bir dönem çoğunlukla mevcuttur (2, 21). Yakınmalar genellikle 45 yaş civarında başlar. İlk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar çoğu zaman vardır (2, 21).

2.1.5.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırması

A-İnsülinin Etkisine Göre

1- Glukoz klirensinde intrasellüler defektler

2- İnsülin reseptör fonksiyonunda bozukluklar

3- İnsülin yapısında bozukluk

4- İyatrojenik

B- İnsülin Sekresyonuna Göre

1- Sinyal defekti: Glukokinaz mutasyonu

2- Beta hücre kitlesinin yıkımı

C- Bilinmeyen Patogenezi

D- Sınıflandırılmayanlar: İnsülin sekresyon ve etkisinde bilinmeyen nedenlerle azalma (2, 21).

2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi:

Tip 2 DM patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar (2,20,21). Primer defekt olarak insülin direnci ve/veya insülin eksikliği ön plandadır (2, 20). Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (24). Hem insülin direnci, hem de bozulmuş insülin sekresyonu tip 2 DM patogenezinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de tip 2 DM çoğu formları genetik yüklülük ile ilişkilidir. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezidir.

Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glukojen sentezini bozarak tıpkı tip 2 DM’de olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (25). Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl’den 140 mg/dl’ye yükseldiğinde insülin düzeyi 2-2,5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl’yi geçtiğinde ise beta hücresi daha fazla insülin salgılayamaz. Sonuçta açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glukoz üretimi artmaya başlar ve açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur. 250-300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgısı ciddi olarak azalır (2).

İnsülin Salgılanmasında Bozukluğa Yol Açan Etiyolojik Faktörler:

1. İnsülin Salgısında Kantitatif Bozukluklar

Preklinik dönemde varolan insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salgılanarak aşılmaya çalışılır; normal glukoz toleransı ancak bu şekilde sürdürülebilir(2).

2. İnsülin Salgısında Kalitatif Bozukluklar

a) Birinci Faz İnsülin Salgısında Bozulma

İntravenöz glukoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgısında hızlı artış olur ve 2-4 dakika arasında bu artış pik yapar. 6. dakikadan itibaren hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glikoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşir (2).

b) Pulsatil İnsülin Salgılanmasında Bozukluk

Normalde her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanan insülin, hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar. Pulsatil olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde down regülasyona yol açarak insülin direncine sebep olur. Tip 2 DM'lu ve obez hastalarda bu defektler kilo verilmesi ve metabolik kontrol ile büyük oranda düzelmekle beraber tamamen normalleşmez (2).

3. Proinsülin Salgılanmasında Anomaliler

Proinsülin insülinin ancak %5'i kadar biyolojik aktiviteye sahip olup insülin immünoreaktivitesinin normal bireylerde % 2-4'ünü, Tip 2 diyabette ise % 8-10' unu oluşturur. Proinsülinin % 70'ini 32-33 split (kırılmış) proinsülin oluşturur. Proinsülin ve kırılmış proinsülinlerin klirensi yavaş olduğundan ve de ölçümde kullanılan RIA (Radio İmmun Assay) yöntemleri insülinin yanında proinsülini de (sağlam ve kırılmış) ölçtüğünden insülin düzeyleri olduğundan yüksek çıkar. İnsülin direnci ve kronik hiperglisemi, beta hücrelerinin sürekli uyarılması ile proinsülin sentezini artırarak 32-33 kırılmış proinsülin/insülin oranının artmasına neden olur. Tip 2 DM'ta açlık total

immünoreaktif insülin artışı ortaya çıkar; bu da normal insülin düzeyleri üzerine eklenmiş olan artmış proinsülin düzeyi sonuç olarak hiperinsülinemi gösterir. Ancak bu hiperinsülinemi gerçek olmayıp, artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında aslında insülinopeni söz konusudur (2). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada açlık parçalanmamış proinsülin düzeyinin ilerlemiş beta hücre disfonksiyonunun ve insülin direncinin oldukça spesifik bir belirteci olduğu bildirilmiştir (26).

4. Düşük Doğum Ağırlığı

Sadece beta hücre yetmezliği olan bireylerin Tip 2 DM'ye yakalanacağını öne süren bir hipotez olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM arasında da böyle bir bağlantının olabileceğini göstermektedir. İn-utero malnütrisyon sonucunda nütrisyonu idareli kullanmak için karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların daha az beslenmesine yol açar (2).

5. Glukoz Toksisitesi

Hipergliseminin beta hücreleri üzerine olan olumsuz etkisine glukoz toksisitesi adı verilmektedir. Hiperglisemi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır. Ayrıca yüksek glukozla sürekli maruz kalan beta hücresinde insülin gen transkripsiyonunun bozulduğu; bunun da insülin sentezini ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (2).

6. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid, IAPP)

Beta hücrelerindeki insülin salgı granüllerinde insülin ile birlikte üretilip beraberce salgılanan bir hormondur. Normalde akut hiperglisemi sırasında veya diğer uyaranlara karşı insülin ile birlikte salgılanır. Kanda, insülinin çok düşük seviyede bulunmaktadır (insülinin 1:10-50 oranında). Obez, glukoz intoleransı olan bireylerde, Tip 2 DM'lu bireylerin glukoz intoleransı bulunan birinci derece yakınlarında yüksek bulunmuştur. Amilinin hücre dışında beta hücresine bitişik olarak birikmeye başlayarak nütriyentlerin plazmadan beta hücresine girişini engellediği ve sonuçta beta hücresinin ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir (2).

7. Calcitonin Gene Related Peptid, (CGRP)

Amilin ile moleküler olarak % 46 oranında benzemektedir. Ancak hayvan deneylerinde intravenöz olarak verildiğinde insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (2).

8. İncretinler (GLP-1, GIP, Galanin)

Oral glukoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlerdir. Glukagon like peptide 1 (GLP-1) ince barsakta sentezlenen potent insülin salgılatıcısıdır. Besin maddeleri ile uyarılarak beta hücresi üzerinde spesifik reseptörüne bağlanır ve insülin salgılanmasına yol açar. Tip 2 DM'da GLP-1'e karşı beta hücre rezistansı bulunmuştur. Güçlü bir insülin salgılatıcısı olan gastrik inhibitör polipeptid (GIP) farmakolojik dozda verildiğinde post prandiyal insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Nöral uyaranlara bağlı olarak pankreastaki sempatik sinir uçlarından salgılanan galaninin; yapılan hayvan deneylerinde bazal ve öğün sonrası insülin salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsan galanininin ise insülin salgısı üzerine bir etkisi gözlenmemiştir (2).

9. Lipotoksisite

Bozulmuş glikoz toleransından, Tip 2 diyabete geçişte beta hücre fonksiyonlarında azalmayı açıklamak için glukotoksisite gibi lipotoksisite kavramı üzerinde de durulmaktadır. Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda beta hücresinde trigliserid birikerek apoptozise yol açmaktadır. Yağ asitleri aynı zamanda proinsülinin insüline çevrilmesinde rol alan enzimlerin posttranslasyonel işlemini de azaltmaktadır (2).

10.İnsülin Salgılanması Bozukluğunda Genetik Nedenler

Glukozun beta hücresi tarafından tanınmasında, insülin sentezi ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar beta hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. (Glukokinaz geninde çeşitli defektlerin görüldüğü MODY (maturity onset diabetes of the young) tipi diyabette olduğu gibi). Bu mutasyonlar oldukça nadir olup Tip 2 DM'luların % 1-2'sini oluşturmaktadır (2).

11.Hepatik Glikoz Üretiminde Artış

DM patogeneğinde üçüncü ana metabolik bozukluktur. Karaciğerde glukoz yapımı, glukojenoliz veya glukoneogenez yoluylaır. Hepatik glukoneogenezdeki artışın nedeni henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur ve de sonuçta açlık hiperglisemisi oluşur. Hepatik glukoneogenez artışının diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir (2).

2.1.6. Diyabetik Hastalarda Uzun Dönem Glisemik Kontrolün Göstergeleri

Hemoglobin A1c (HbA1c)

Glikoproteinler karbonhidrat moleküllerinin protein moleküllerine enzimatik veya nonenzimatik reaksiyonlarla bağlanması sonucu oluşur (27). Bu bağlanma proteinlerin serin, asparajin, treonin ve hidroksilizin aminoasitleri ile glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetil glukozamin, N-asetil mannozamin ve sialik asitler arasında gerçekleşir (28). Glukozun proteinlere bağlanması nonenzimatik glikozillenme olarak adlandırılır (27). İnsan hemoglobini diğer birçok protein gibi nonenzimatik glikozilasyona uğrar. HbA' dan nonenzimatik glikozillenme ile HbA1a, HbA1b ve HbA1c oluşur. HbA1c insan eritrositlerinde en çok bulunan minör Hb'dir ve total Hb'nin % 5'ini oluşturur (29).

Normal insan hemoglobininin ömrü 120 gündür. Alfa2-beta2 subünitelerinden oluşan bir tetramerdir. Her biri oksijen bağlama kapasitesine sahiptir. Erişkin hemoglobininin %97'si Hb A, % 2.5'i Hb A2 ve % 0.5'i Hb F'tir.

1966 yılında HbA1c'nin yapı olarak HbA ile aynı olduğu, tek fark beta zincirinin N terminaline bağlanmış bir bloke edici grubun olduğu saptanmıştır (30). Yapılan çalışmalar sonucunda bu grubun bir heksoz olduğu ortaya çıkmıştır (31). Hemoglobin molekülündeki potansiyel glikozillenme bölgeleri, 4 polipeptid zincirindeki N-terminal valin kalıntısının amino grupları ve lizin kalıntılarından tüm serbest C-amino gruplarıdır (32). İleri glikozillenme ürünleri geri dönüşümlü olmadığından, proteinlerin ömürleri süresince birikime uğrarlar (33). Hemoglobinin

glikozilasyonu yavaş gerçekleşir ve eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca devam eder (30). Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c seviyeleri genç olanlara göre daha yüksektir. Hemolitik anemi ve akut kanamalarda HbA1c düzeyleri normalden düşük bulunabilir. Üremik hastalarda eritrosit yaşam süresi kısaldığından HbA1c normalden daha düşük bulunur. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde HbA1c düzeyleri yüksek bulunabilir (34).

Kan Glukozunun HbA1c İle İlişkisi

HbA1c irreversibl ve yavaş olarak oluşmaktadır. Bu oluşum nonenzimatik olduğundan glukoz yoğunluğuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak eritrositler glikozillenir (35). HbA1c son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son 1 aydaki glukoz düzeyi HbA1c'nin % 50'sini, ölçümden önceki 2. aydaki % 30 ve ölçümden önceki 3. ayda ise kalan %20'sini oluşturur. HbA1c arttıkça açlık glisemisinin katkısı daha çok artar. Buna karşılık eğer HbA1c normale yakınsa tokluk glisemisinin katkısı daha ön plandadır.

ADA stabil glisemik kontrolü olanlarda yılda en az 2, tedavisi değişen ya da glisemi hedefi sağlanamayanlarda yılda 4 kez HbA1c ölçülmesini önermiştir. Diyabetik gebelerde ve gestasyonel diyabette 1-2 ayda bir HbA1c ölçümü önerilir. ADA diyabetik hastalardaki tedavi hedefini HbA1c < % 6.5 olarak belirlemiştir. Ancak 65 yaş üstü, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük ve eşlik eden hastalığı olan diyabetiklerde sıkı metabolik kontrol önerilmez. 5 yıldan daha az yaşam beklentisi varsa hedef HbA1c hedefi < % 8.5, gebelik planlayan diyabetik hastalarda ise HbA1c hedefi < % 6 olmalıdır. HbA1c diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur (22).

Fruktozamin

Fruktozamin glikozile albümini gösterir. 2-3 haftalık dönemdeki glisemik kontrolün göstergesidir (22).

2.2. D Vitamini

2.2.1.Tanım ve Önemi

Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitaminidir. D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (36).

Vitamin D, ilk kez 1919-1920’lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (37). 1923’ de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D’nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D’nin üretildiğini bulmuşlardır (38). Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (39).

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (36).

2.2.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamini; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol (D2 vitamini; 25(OH)D2) ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) türeyen kolekalsiferoldür (D3 vitamini; 25(OH)D3). İnsan vücudunda sadece 25(OH)D3 sentezlenir. Bitkisel kökenli ergokalsiferol (D2 vitamini; 25(OH)D2) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilir (40). İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz

kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (36,41). Karaciğerde sentez edilen kolesterol deride 7-DHC çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm) epidermisi geçer ve 7-DHC deki çift bağlar tarafından absorbe olur. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globülin olan D vitamini Bağlayıcı Protein (DBP)'e bağlanarak karaciğere taşınır (36,41).

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir (38). Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hidroksilaz enzimi (25-OHase) 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 (41).

25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (36,41).

Kalsidiol, DBP'e bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelere geçmektedir. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25(OH)D, 1 α -hidroksilaz (1 α -OHase)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 (42).

Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmının böbrek proksimal tubuluslarında olur. Plasenta, en önemli ekstrarenal 1,25(OH)₂D yapım yeridir (36). 1 α -OHase enziminin en önemli regülatörü parthormon (PTH)dur. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)₂D vitamini üretimini arttıran diğer faktörlerdir. Bu enzimi sentezleyen CYP1 geni mutasyonları “vitamin D bağımlı raşitizm tip 1”den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)₂D vitamini günde 1 micrograma kadar üretilir ve

plazmada 40- 60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Plazma yarılanma süresi 3-6 saattir (36,41).

Serum kalsiyum düzeyinin 8,8 mg/dl altına düşmesi ile PTH sekresyonunda paralel hızlı bir artış olur ve böylece kemikten ek kalsiyum mobilize edilir. PTH böbrekte 1,25(OH)₂D sentezini ve bu da kemik ve barsakta kalsiyum mobilizasyonunu uyarır ve negatif feedback yolu ile PTH sentezi düzenlenir.(36)

2.2.3. D vitamini Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D, D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir (39).

1,25(OH)₂D vitamini, DBP'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 (43).

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR, 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. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂D üreten yerlerdir (36,44).

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. (39,44).

1,25(OH)₂D'nin hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır. Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını arttırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır (36,41).

2.2.4. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacımızın çok az miktarı doğal gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise vücudumuzun en büyük organı olan ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7-DHC'un fotoizomerizasyonu ile başlayan ve gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. 25(OH)D vitamininin serumdaki seviyesi mor ötesi ışınlar ile artar, ancak endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂D vitamini ise mor ötesi ışınlardan etkilenmemektedir (36).

Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7-DHC miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte D vitamin yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir (45,46).

A-Dış etkenler

- Güneş Zirve Açısı,
- Enlem ile mevsimsel değişiklikler,
- Atmosferin özellikleri,
- Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği (46,47).

B-Kişisel etkenler

-Melanin: 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.

-Yaşlanma: Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır (48,49).

-Güneş gören cilt alanı (50)

-Güneş koruyucular (51)

-Obezite: Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400 ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir (52,53).

2.2.5. D Vitamini İhtiyaçları:

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte morötesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'den sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde D vitamin üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışıklarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır (36, 54-56).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 İÜ/gün, 51- 70 yaş arasına 400 İÜ/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 İÜ/gün D vitamini önerilmektedir (36,57). Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 İÜ/gün D vitamin desteği önermektedir (58).

Yukarıda önerilen dozlar genelde kemik sağlığını ve çocukları raşitizmden koruması için önerilen dozlardır. D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük optimal D vitamin ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamin miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksititeyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 İÜ ile 4000 İÜ gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (59).

Gebelikte ve laktasyonda, optimal D vitamin ihtiyaçları bilinmemekle birlikte bugün nerilen 200-400 IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Gebeliğin son trimesterinde 1000 İÜ/gün D vitamini desteği alan ve almayan gebeler arasında, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliği daha fazla olduğu, bebekler bir yağında görüldüğünde, daha az kilo aldıkları ve büyüme hızının daha dğk olduğunu bildirilmektedir (60). Hollis BW ve Wagner CL. emziren annelere 2000 ve 4000 İÜ/gün D vitamini verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamin ihtiyaçlarının karėılanacaėını ve süt çocuklarının D vitamin değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirmektedirler (61)

D vitamin eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır: 1,25(OH)2D vitamin ve 25(OH)D vitamini. Serum 25(OH)D vitamin değerleri en uygun laboratuvar test olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir (42). Bu lm ile diyetle alınan veya gneğ ığınların etkisi ile oluğan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir. Serum 25(OH)D vitamin seviyesi mor ötesi ığınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)2D vitamin değerleri etkilenmemektedir (40).

Serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 20 ng/ml altında olması eksiklik, 20-32 ng/ml arasında olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (40). Ancak bazı trler son zamanlarda yapılan yayınlarda bu değerleri <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30ng/ml normal olarak kabul etmektedir (62).

2.2.6. D Vitamininin Fonksiyonları

a) Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları: D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

a1) Barsaklarda 1,25(OH)2D vitamininin net etkisi, ince barsak lümeninden dolağıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

a2)1,25(OH)2D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)2D vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)2D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

a3) 1,25(OH)2D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (36,41).

b) Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür.

Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (40 ,42) .

2.2.7.1,25(OH)2D Vitaminin Hedef Hücreleri

Enterosit, osteoblast, pankreas adacık hücreleri, over hücreleri, cilt fibroblastları, hipofiz hücreleri, plasenta, promyelosit, monosit, lenfosit, distal renal tubulusların hücre nukleusları dışında birçok dokuda da 1,25(OH)2D vitaminin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir (63).

2.3. Vitamin D ve Diyabet:

D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (64,65).

Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir (66).

Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)₂D vitamini desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (52,54). 1,25(OH)₂D vitaminin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)₂D vitamini ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının % 80'den % 50'ye, diyabet sıklığının ise % 56 dan % 8e indiği bildirilmiştir (67,68).

Hypponen ve arkadaşları, bir yaşından itibaren 2000 İÜ/gün D vitamini desteği almış olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (69). Fuller ve arkadaşları, D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (70). Hayvan modellerinde 1,25(OH)₂D vitamini eksikliğinin pankreatik insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir (71).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yaralı etkileri vardır (72). Pittas A. ve ark, 20 yıl takip edilen 83,779 yetişkin kadından 4843'de diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlar. Daha yüksek değerlerde D vitamini ve kalsiyum alan yetişkinlerde, daha düşük değerlerde D vitamini ve kalsiyum alanlara göre, tip 2 diyabet gelişme riskinin % 13 oranında daha az olduğunu bildirmektedirler. Burada D vitamini hangi mekanizma ile diyabet riskini artırdığı açık değildir. Ancak burada pankreas beta hücrelerin bozukluğu ile D vitamin arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (73).

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (74). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransında suçlanmıştır (75).

3.MATERYAL VE METOD:

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (A.Ü.T.F) İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 39-90 yaş arası 100 normal, 100 diyabetes mellitus tanısı konulmuş toplam 200 olgu alındı. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 26.06.2009 tarih ve 6.oturum, 208 sayılı izin alınmış ve çalışma Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.1. Olgular

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Oral antidiyabetik veya insülin tedavisi almak,
2. Ca²⁺ metabolizmasını etkileyebilecek ilaç (Ca ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatorleri, antiepileptikler, tiroid hormon ilaçları, steroidler) kullanmamak,
3. İnsülin direnci ve Ca²⁺ metabolizmasını etkileyebilecek ek hastalığı (karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, kemik hastalıkları, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumları) olmamak,
4. Sağlıklı bireyler için ailesinde diyabet öyküsü olmaması,

Çalışmamızda Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tanısı almış hastaların ve kontrol serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri ve tip 2 DM tanılı hastaların ölçülerek belirlendi. Serum 25(OH)D ve hemoglobinA1c (HbA1c) düzeyleri için 2 ml kan alınıp çalışıldı.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

HbA1c HPLC yöntemiyle, Arkray ADAM 8160 HbA1c analizöründe H,A,B ve C solüsyonuyla çalışıldı. 25(OH)D Roche markalı hormon E-170 otoanalizöründe Roche marka kitlerle, elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

SSPC 15 yöntemiyle kontrol grubu ve DM tanıılı hastalarda 25(OH)D düzeyleri Independence Sample T Test ile karşılaştırıldı, anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.05$). DM tanıılı hastalarda HbA1c ile 25(OH)D Pearson Correlation Testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı korelasyon bulunamadı ($p=0.81$).

4.BULGULAR:

Yaptığımız çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların minimum yaşı 39, maximum yaşı 90, yaş ortalaması 61,37 ($\pm 11,082$) olarak bulundu. HbA1c değerleri minimum 5.70, maximum 16.20 ortalama 9,10 (± 1.99) olarak bulundu. 25(OH)D düzeyleri minimum 4.0 maksimum 29.0, ortalama 10,768($\pm 6,842$) olarak bulundu.

SSSPS 15 yöntemiyle Independence Sample T Test ile DM tanılı hastaları ve kontrol hastalarının 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$).

SSSPS 15 yöntemiyle Pearson Correlation testi ile DM tanılı hastaların hemoglobinA1c (HbA1c) düzeyleri ve 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi. HbA1c düzeyleri ve 25(OH)D düzeyi arasında pozitif veya negatif anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p=0.81$).

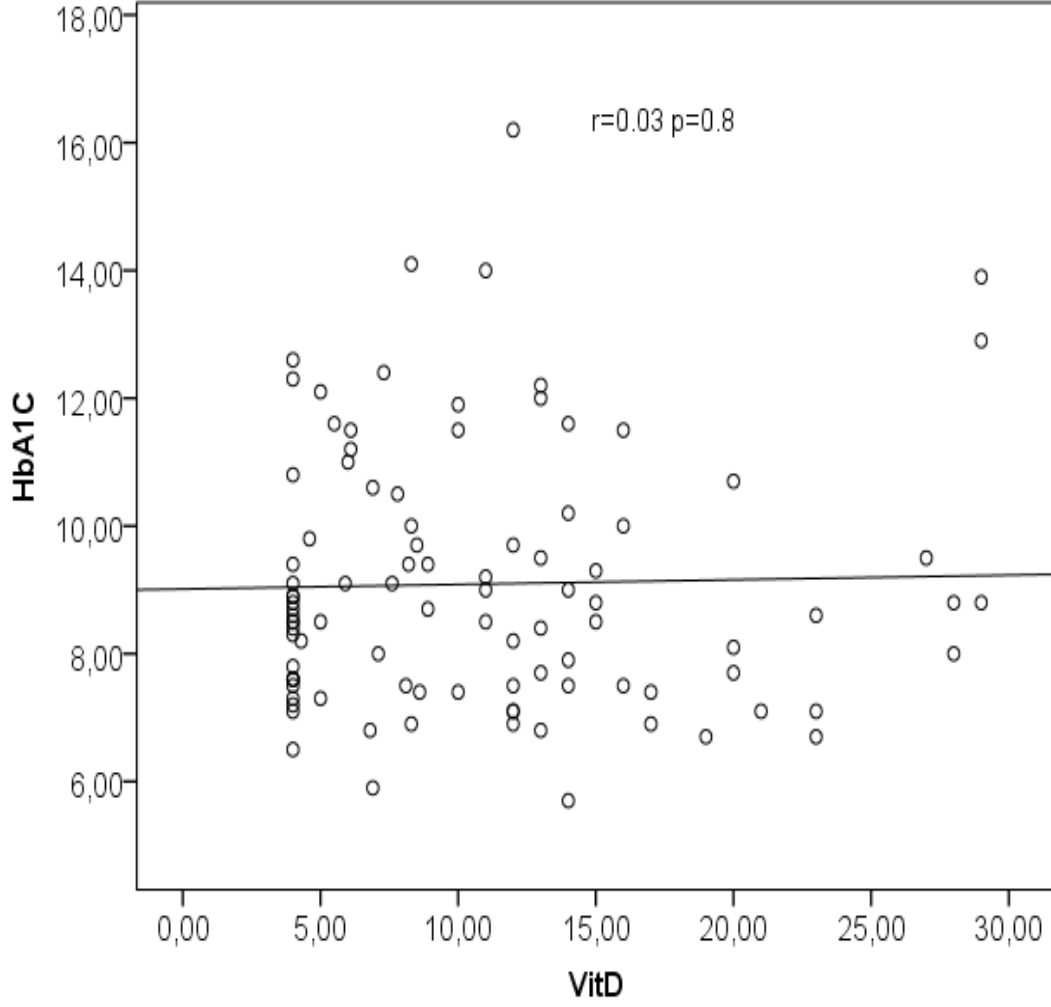
Tablo 1: Diyabetik hasta grubunun ortalama 25(OH)D düzeyleri ile kontrol grubunun ortalama 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması:

Independence Sample T Test			
	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	Anlamlılık
Ortalama 25(OH)D Düzeyleri	14,52	10,76	$p<0.05$

Tablo 2: Diyabetik hastalarda 25(OH)D düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyon analizi:

Pearson Correlation Test			
	Ortalama Değerler	Anlamlılık	Korelasyon
Ortalama 25(OH)D Düzeyleri	10,76	$p=0.81$	$r=0.024$
HbA1c	9.10		

Grafik 1: Diyabetik hastalarda 25(OH)D düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği:



5.TARTIŞMA:

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) etiyopatogenezinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu, yani başlangıçta insülin salınım bozukluğu veya fazlalığı, ileri safhalarda insülin eksikliği ile karakterize, tüm dünyada obezite sıklığının da artışına paralel olarak prevalansı hızla yükselmekte olan ve şuan dünyada önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiş kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM gelişiminin de en önemli altta yatan sebebi insülin direnci olduğu bilinse de tüm insülin dirençli vakaların zaman içinde diyabet gelişmediği ancak zeminde pankreas enziminde beta hücre rezerv bozukluğu olan bireylerde diyabete progresyon görüldüğü çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bununla birlikte son yıllarda artan sıklıkla tip 2 DM gelişimin de insülin kadar diğer hormonların da rol oynadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Dünyada tedavi edici hekimliğin yanı sıra koruyucu hekimliğin öne çıkmasıyla dünya DM tedavisi yanı sıra nasıl önlenebileceği hakkında yoğun araştırmalar yapmaktadır. Başta Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) olmak üzere dünyadaki bir çok cemiyet ve dernek, özellikle DM'un önlenabilir bir hastalık olduğu düşünür hale gelmiş ve DM'un önlenmesine yoğun fon ve destekler vermektedir.

Yirmi yıl öncesine kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da bir çok fonksiyonları olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada vitamin D eksikliğinde Tip1 DM, Multipl Skleroz, Crohn hastalığı gibi bir çok otoimmün hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiştir (76).

Neoplastik hücreler Vitamin D reseptörü taşımaktadırlar. Sahip oldukları 1 α -hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'dan yüksek olduğunda 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D) oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)2D ise kanseri azaltıcı etkisi vardır. Proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastazı azaltıcı , diferansiasyon, apoptozis üzerine ise artırıcı etkileri vardır.

Vitamin D eksikliğinde kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfoma gibi bir çok kanserin görülme sıklığında artma gösterilmiştir. (77,78)

DM'un önlenmesinde D vitaminin rolü son yirmi yıldır araştırılmış ve bu konuda çok merkezli geniş çalışmalar yapılmıştır. DM'un etyopatogenezi çok karmaşık ve tamamen aydınlatılamamıştır. DM'un gelişmesinde D vitaminin engelleyici etkisi son yirmi yılda bir çok literatüre konu olmuştur. Hypponen ve arkadaşları çocuklarda yapmış oldukları çalışmada, bir yaşından itibaren 2000 İÜ/gün D vitamini desteği almış olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (69).

D vitaminin DM'un gelişimine engel oluşu literatürde tamamen aydınlatılmış bir konu değildir. Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış bir çok hipotez ortaya atılmıştır. İlk olarak Vitamin D nin β - hücreleri üzerindeki olumlu etkisidir. β - hücrelerindeki vitamin D nin etkisi hakkındaki ilk hücresel düzeydeki çalışma Johnson JA ve arkadaşları tarafından ratlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar sonucunda memeli enterosit ve neuroendokrin hücrelerinde kalbindin adlı protein keşfiyle başlamıştır. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir. 1994 yılında yayımladıkları makalede pankreas hücrelerinde vitamin D reseptörlerini keşfetmişlerdir(79). D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır.

Bland R ve arkadaşları pankreas adacık hücrelerinde 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D₃) ve 1 α - hidroksilaz eksprese edildiğini bulmuşlardır. (80).

Zeit U ve arkadaşlarının yapmış oldukları fare deneylerinde β -hücrelerinde VDR mutasyonu olan hayvanlarda insülin sekresyonunun bozulduğunu keşfetmişlerdir. Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda kontrol grubuna oranla bariz olarak D vitamini eksikliği görülmektedir.

Maestro B ve arkadaşları 2002 yılında, insan insülin reseptör gen aktivasyonunun 1,25(OH)₂D tarafından aktive olduğunu gördükten sonra Maestro B ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada ilk kez 2003 yılında insan insülin gen promoter bölgesinde Vitamin D yanıt elementi (VDYE) yapısını keşfetmiş ve vitamin D'nin olumlu etkisinin nasıl olabileceğini ispatlamışlardır(81). Pankreatik islet hücreler hem VDR hem de vitamin D ilişkili kalsiyum bağımlı proteinler içermektedir (82).

Son otuz yıldır yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda vitamin D yetmezliği glukoz bağımlı insülin salınım bozukluğu gösterilmiş ve 1986 yılında Cade C ve arkadaşlarının farelerde yapmış olduğu çalışmada bozulmuş glukoz toleransını verilen D vitaminin olumlu etkileri görülmüştür.

Chiu ve arkadaşlarının diyabeti olmayan, glukoz intoleransı olan, 126 bireyde yaş, cinsiyet, alkol gibi parametreleri ayarlanarak yaptığı çalışmada 25(OH)D düzeyleri ile insülin sensitivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu ve D vitamin eksikliğinin beta hücre fonksiyonu üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak vitamin D eksikliği olan bireyler insülin direnci ve diyabet geliştirmesi açısından riskli gibi görünmüştür (83).

Baynes ve arkadaşlarının 1997 yılında yapmış olduğu çalışmada DM hastalığı olmayan 126 kişiyi dahil ettiği çalışmada, artmış açlık plazma glukozu ile azalmış vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuştur(84).

Vitamin D nin indirekt olarak Ca salgısını artırdığı ve artmış hücre içi kalsiyumun insülin salınımına olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Diyabetle kalsiyum arasındaki ilişki de kalsiyumun bu etkisini birkaç yolla göstermektedir.

Kalsiyum, özellikle kas dokusu, yağ dokusu gibi dokularda insülin etki etmesi için gereklidir. Yapılan hayvan ve insan temelli çalışmalarda insülin salgılanımının da kalsiyumla yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan fare deneyinde vitamin D eksikliği bulunan farelere verilen kalsiyum desteğiyle insülin salınımında düzelme görülmüştür. Ayrıca hipokalsemisi olan DM olmayan insanlarla yapılan çalışmada kalsiyum desteği sonrası insanlarda bozulmuş insilün faz salgısında düzelme görülmüştür. Vitamin D'nin insülin sekresyonu üzerindeki stümilatör etkileri, kalsiyum seviyeleri yeterli olduğunda en iyi olmaktadır denilen bir başka çalışmada glukozun stümile ettiği insülin sekresyonu vitamin D eksikliği olan sıçanlarda bu sırada düzeltilmemiş kalsiyum varsa daha az olmuştur. Bu nedenle glukozun stimüle ettiği insülin sekresyonu 1,25(OH)2D tedavisiyle olmakta ancak bunun tam olabilmesi için serum kalsiyum değerlerinin rölatif yüksek olması gerektiği savunulmaktadır. Bu çalışmalar gösteriyor ki sadece D vitamini direkt etkisinin yanında kalsiyuma olan etkisiyle de DM'un önlenmesinde olumlu roller almaktadır. Vitamin D'nin β hücreler

üzerindeki regülasyonu, ekstraselüler kalsiyum ya da kalsiyumun β hücrelerine alımı ile ilgili olabileceği gibi bağımsız yollarla da gerçekleşiyor olabilir (85). Bunlar vitamin D'nin insülin sekresyonu üzerindeki rolünü üstlenirler. β hücrelerine etkisi glukoz uyarısına insülin yanıtını arttırmak şeklindedir. Ancak bazal insülin sekresyonu üzerine etkisiz olduğu düşünülmektedir (86).

D'Ambrosio D ve arkadaşlarının 1998 yılında yapmış oldukları çalışmada vitamin D'nin NF-kappaB down regülasyonunu sağlayarak inflamatuvar sitokin salınımını azalttığı ve böylece insülin direncini azalttığı gösterilmiştir(87).

The EURODIAB Substudy 2 Study Group çalışması, 1999 yılında yayınlandığında bize D vitaminin koruyucu rolü hakkında çok önemli ipuçları vermiştir. Fuller ve arkadaşları D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (70).Besinlerde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır.

Pittas A. ve ark, 20 yıl takip edilen 83,779 yetişkin kadının takibinde 4843 kadında diyabet geliştiğini saptamışlar. Daha yüksek değerlerde D vitamini ve Ca alan yetişkinlerde, daha düşük değerlerde D vitamin ve Ca alanlara göre, tip 2 diyabet gelişme riskinin %13'den daha az olduğu bildirilmektedirler. Çalışma sonucunda D vitamininin hangi mekanizma ile diyabet riskini azalttığı açık değildir. Ancak burada pankreas beta hücrelerindeki bozukluk ile D vitamin arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (73).

Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)₂D desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir. 1,25(OH)₂D'nin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)₂D ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının %80'den %50'ye, diyabet sıklığının ise %56'dan %8'e indiği bildirilmiştir. Hayvan modellerinde 1,25(OH)₂D eksikliğinin pankreatik insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir. Vitamin D eksikliği olan ratlarda tek doz subkutanöz vitamin D enjeksiyonu sonrasında glukoz toleransında ve insülin sekresyonunda önemli artışlar olduğu gözlenmiştir (88).

Non-fonksiyone VDR'si olan farelerde fonksiyone VDR'si olan farelere göre sirkülasyondaki insülin konsantrasyonu daha düşük ve kan glikoz konsantrasyonu ise daha yüksek saptanmış. Vitamin D reseptörleri mutant olan farelerde pankreatik islet hücrelerinin kütesinin ve kompozisyonunun korunduğunu ve yeni B hücre formasyonu oranında değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar (88) olsa da tersini savunan çalışmalarda vardır.

Vitamin D'nin metabolik sendroma neden olabileceği yakın zamanlı epidemiyolojik çalışmalarda desteklenmiştir. 25(OH)D nin 10 dan 30 ng/ml'ye çıkması insülin sensitivitesini %60 lara kadar düzeltebilmiştir (16).

Scragg ve arkadaşlarının 2004 yılında 2.766 beyaz ve 1726 Meksika kökenli Amerikalı 40-74 yaşları arasında yetişkin bir popülasyonda yapılan kesitsel bir çalışmada, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite, mevsimsel durum düzeltiltikten sonra Meksika kökenli Amerikalı'larda serum 25(OH)D düzeyleri ile tip 2 DM varlığı ve insülin direnci arasında ters ilişki olduğunu saptanmıştır. Ancak Afrika kökenli Amerikalı'larda insülin resistansı ile D vitamini arasında ilişki saptanamamıştır. Bu beyazlarla kıyaslandığında siyahlarda vitamin D, parathormon(PTH) ya da kalsiyuma azalmış sensitivite ile açıklanmıştır (89).

Osteoporoz kemik mikromimarisinde bozulma ve kemik yoğunluğundaki düşme ile kemik kırılabilirliğinin arttığı bir kemik hastalığıdır. DM ve osteoporoz ilişkisini gösteren çalışmalar az sayıda ve tartışmalıdır. DM ile oluşan kemik kaybını açıklamak üzere DM'da osteoporoz yapabilecek faktörler araştırılmıştır. Bu araştırmalar hem in vitro hem de in vivo düzeyinde yapılmış ve çeşitli sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sonuçlar özetle vasküler ve nöropatik mekanizmalar, zayıf glisemik kontrol, anormal olan kalsiyum ve D vitamini metabolizması, sekonder olarak yükselen PTH sekresyonu ile oluşan hiperkalsiüri, insülinin ve insülin benzeri büyüme faktörü I'in rolü üzerinde durmaktadır. Vitamin D eksikliği obezite ve tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur.

Shires R ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan çalışmasında farelerde streptozosinle yapay diyabet yapılmıştır. Farelerden kemik örnekleri alınarak inceleme yapılmıştır. Çalışmalarının sonunda DM olan farelerde kemik turnoverinin azaldığı görülmüştür(90).

Goodman WG ve arkadaşlarının 1984 yılında yapmış oldukları çalışmada farelerde deneysel olarak DM oluşturulmuştur. DM olan farelerin bir kısmına insülin tedavisi verilmiş bir kısmına verilmemiştir. Farelerden serum glikoz, kalsiyum, fosfor ve kemiğin histolojik incelemesi yapılmıştır. Sonuç olarak tedavisiz farelerde kemik turnoverinin erken zamanda bozulduğu gösterilmiştir(91).

Bouillon R ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya 402 sağlıklı çocuk, 229 sağlıklı erişkin, 104 Tip 1 DM'lu adolesan, 125 Tip 2 DM'lu erişkin alınmıştır. Çalışmada kemik alkalin fosfataz, osteokalsin, prokollajenin karboksi terminal peptit düzeylerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda DM hastalarında belirgin düzeyde osteoblast fonksiyonlarının düştüğünü göstermişlerdir(92).

Campos Pastor MM ve arkadaşları, 62 Tip 1 DM olan hastayı çalışmaya almış ve çalışmada diyabetik retinopati olup olmadığı bakılmıştır. Diyabetik retinopatisi olan grup ve olmayan gruba kemik dansitometri ölçümü yapılmıştır. Çalışma sonucunda diyabetik retinopatisi olan grupta belirgin osteopeni görülmüştür. Sonuç olarak DM'nin yetersiz kontrolünün osteopeni ile yakından ilişkisi olduğu kanaatine varmışlardır(93).

Konuyla alakalı olarak en geniş çaplı çalışma 1996 yılında yapılan Rotterdam çalışmasıdır. Stolk RP ve arkadaşlarının 5931 sağlıklı erişkin insanda yapmış olduğu çalışmada hastalar 5 yıl süreyle izlenmiştir. Hastaların başlangıçta ve iki hafta sonra açlık insülin düzeyi bakılmıştır. Hastaların kemik dansitometri ölçümleri ve beş yıl içinde oluşan kırıklar incelenmiştir. Sonuç olarak açlık insülin düzeyi yüksek olan hastalarda kemik kitlesinin daha yüksek olduğu ve kırıkların daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir(94).

Muñoz-Torres M ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma 94 DM hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastaların kemik dansitometresine bakılmıştır. Hastaların %19'unda osteoporozis tespit edilmiştir. Hastalar mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak mikrovasküler komplikasyonlar ve osteopeni yakın ilişkil olarak bulunmuştur(95).

Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda vitamin D düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştu. Vitamin D yetmezliğinin osteoporoz ve osteopeni ile

yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. DM'nin osteoporoz yaptığı mekanizma tam olarak açık olmasa da yakından ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. D vitamini desteğinin DM gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalarındaki 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin 25(OH)D düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulundu. Diyabetik hastaların 25(OH)D düzeyi ile aynı hastaların HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif veya negatif korelasyon bulunamadı.

Bizim çalışmamızda DM'lu hastalarda vitamin D düzeyi düşük bulunmuştu. Vitamin D yetmezliğinin osteopoz ve osteopeni ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi diyabetes mellitusun osteoporoz yaptığı mekanizma tam olarak açık olmasa da yakından ilişkili olduğu D vitamini desteğinin DM riskini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle diyabetik hastaların tedavisine D vitamini eklenmesinin gerektiğini düşündük

KAYNAKLAR:

1. Powers A C. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscal J. (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th. ed. New York, Mc Graw Hill Company 2008 p: 2275-2280.
2. Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001 sayfa :51-243.
3. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association, Diabetes Care 2011;34 (1):4
4. Baflaran S, Güzel R, Benlidayı İC, Uysal F. Osteoporozda vitamin D düzeyinin yaşam kalitesi üzerine etkisi. Osteoporoz Dünyasından 2006; 12 (2): 35-38.
5. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. Ann Periodontol 1998 ;3:30-39.
6. Takizawa M, Kameyama K, Maruyama M, Ishida H. Bone loss in type 2 diabetes mellitus. Nippon Rinsho 2003; 61 :287-291.
7. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109(2):493-514.
8. Biberoglu S. Sekonder Osteoporoz in Kutsal YG. Osteoporoz.. İstanbul, 1998 sayfa:56-72.
9. Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. Eur J Endocrinol 2001;145 :181-186.
10. Ortlepp JR, Metrikat J, Albrecht M, Von Korff A, Hanrath P, Hoffmann R. The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. Diabet Med 2003;20:451-4.

11. Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, Kong XF, Zhu XH, Ordoas J, et al. The BsmI vitamin D receptor polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1997;12:1049-1057.
12. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
13. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995;38 p:1239-45.
14. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14 :78-84.
15. Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986;29 :142-145.
16. Inzuchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1998;338 :867-72.
17. 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 :157-161.
18. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000;49 :1501-1505.
19. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003;61 :535-542.
20. Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher J, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th. ed. New York, McGraw Hill Companies 1998; 2 p:2060-2080.

21. Diyabetes Mellitus.In: Endokrinoloji Temel ve Klinik Koloğlu S. Ankara, Medical Network & Nobel, 1996 sayfa:368-385, 336-391
- 22.Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2009,Bayt bilimsel araştırmalar sayfa:42,43
- 23.Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. Diyabet Med 1998;15 :539-53.
24. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. Diabetologia 1993;36 :1326-1331.
25. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81 p:635-89.
26. Pfüntzer A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lübken G, Forst T. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27 :682-687.
27. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins; relavence to diabetes. Am J Med 1981;70 : 325-330.
28. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Edward RA editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd. Ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1994 p:980-981.
29. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of complications of diabetes mellitus. Ann Rev Biochem 1981; 50:385-432.
30. Calbreath DF. Carbohyrate biochemistry. In: Calbreath DF.(ed). Clinical Chemistry A Fundamental Textbook. Philadelphia, WB Saunders,1992, p:271-272.

31. Cook JD, Monsen ER. Food iron absorbtion in human subjects. III. comparasion of the effect of animal proteins on nonheme iron absorbtion. Am J Clin Nutr 1976; 29 :859.
32. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. Am J Med 1981 ;70 :331-8.
33. Gram-Hansen P, Mourits - Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia. Ugeskr–Laeger 1990; 152(7):477-9 .
34. Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. Diyabetes Care 1998; 21(10):1732-1735.
35. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes 1981;30 :6137.
36. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S,h Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL.(eds) Harrison İç Hastalıkları Prensipieri.15. baskı İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004 sayfa:2060-2075.
37. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. Highlights 2004;12 :19-23.
38. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. Biochem J 1923; 17 :294-297.
39. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. J Biol Chem 1922 :77-81.
40. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. J J Clin Nutr 2004; 80 :1689-1696.
41. Uysal AR. D vitamini. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları Cilt 2 Ankara, Güneş Kitapevi, 2005 sayfa:2457-2458.

42. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6) :1678-1688.
43. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2006 p:297-316.
- 44- Kayaalp O. Endokrin sistem farmakolojisi. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 11. baskı. Ankara, Feryal matbaacılık 2005 sayfa:1019-1227
45. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92 :17-25.
46. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. 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; 81:1287–1289.
47. Stumpf WE, Sar M, Reid FA. Target cells for 1,25-dihydroksivitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science* 1979; 20 p:1188-90.
48. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1982; 1 :74–6.
49. Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2 :1104-5.
50. Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, et al. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998;30 :431-437.
51. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1165–1168.
52. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 :157-161.

53. Mc Kinney 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 :535-541
54. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ* 2006; 84:485-91.
55. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92 :26-32.
56. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10:94-111.
57. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1673-1677.
58. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets *J Clin Invest* 2006; 116:2062-2072.
59. Calvo MS, Whitting SJ. Overview of the proceeding from Experimental Biology 2004 Symposium: Vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential diseasespecific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005; 135:301-303.
60. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 1:751–754.
61. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1752-1758.
62. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78
63. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15 :2579-2585.

64. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilletti A, Gyseman C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89 :449-52.
65. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8:174-9.
66. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. Calbindin-D(28k) control (Ca²⁺)_i and insulin release. Evidence obtained from calbindin- D(28k) knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem* 1999; 274 :343-349.
67. Gregory S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cell and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 52 :1367-1374.
68. Mathieu C, Waer M, Laurey J, Rutgeers O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994; 37:552-558.
69. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500-1503.
70. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1(insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42 :51-54.
71. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209:823-825.
72. Chiu KC, Chiu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-825.
73. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650-656.

74. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JM. Vitamin D receptor(VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR genotype in Bangladeshia Asians. *Diabetes* 2002; 51:2294-2300.
75. Oh JY, Berrett Conner E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type II diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *Metabolism* 2002; 51 :356-359.
76. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70:2861-2869.
77. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11:847-852.
78. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1502-1508.
- 79 Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994;267:356-360.
- 80 Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004 ;89:121-125
81. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003 ;84:223-230
82. H. Ishida, A.W. Norman, Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat pancreas. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1988 ;60:109–117
83. Chiu KC, Chiu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-825.

84. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40 :344-347
85. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993;42 :35-43
86. Boursolon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J. Endocrinol.* 1999 ;160:87–95.
87. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998 ;101:252-262
88. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. Cellular mechanisms of Insulin release: The effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 2011;113:1511-1518
89. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004 ;27 :2813-2818
90. Shires R, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Fallon MD, Slatopolsky E, Avioli LV. The effect of streptozotocin-induced chronic diabetes mellitus on bone and mineral homeostasis in the rat. *J Lab Clin Med.* 1981;97(2):231-240.
91. Goodman WG, Hori MT. Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes.* 1984 ;33(9):825-831.
92. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Doms L, Lesaffre E, Ravussin E. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 ;80(4):1194-202.

93. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11(5):455-459.
94. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, Burger H, Hofman A, Birkenhäger JC, Lamberts SW, Grobbee DE. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study. *Bone.* 1996 ;18(6):545-549.
95. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 1996;58(5):316.