T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA, ALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİ İLE 25(OH)D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Pelin Özel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA, ALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİ İLE 25(OH)D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Pelin Özel

Tez Danışmanı: Profesör Dr. Kadir Kayataş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan çekinmeyen desteğini her zaman hissettiğim ve tez çalışmamda özveriyle bana destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Kadir Kayataş başta olmak üzere, değerli eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Refik Demirtunç hocamıza, klinik, akademik anlamda hep destek aldığımız Prof. Dr. Funda Müşerref Türkmen'e, klinik yaklaşımı ile bize örnek olan Doç. Dr. Sevil Özkan'a, hekimlik uygulamalarında örnek aldığımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Adnan Gökçel'e,

Her zaman, her koşulda sevgi, şevkat ve her türlü desteklerini insanüstü bir fedakârlıkla gösteren canım annem Nuray Özel, canım babam Şaban Özel ve canım ablam Tuğba Özel'e,

Asistanlık hayatımın bana kazandırdığı çok sevgili kardeşten öte dostum Münevver Burcu Can'a, yıllar önce tus kampında tanıştığım aynı siteyi paylaştığım en önemlisi de her anımda yanımda olan sevgili Cansu Kübra Ektaş'a, bir telefon kadar uzağımda ama her zaman yanında hissettiğim canım dostum Alperen Aydemir'e,

Haydarpaşa Numune Hastanesi Dahiliye ailesinde başladığım ilk günden beri bana iyi ki burdayım dememi sağlayan asistan arkadaşlarım sevgili eş kıdemim Merve Keleş Doğan'a, sevgili kıdemlilerim Duygu Yeşilyurt ve Halil Eralp'e, sevgili alt kıdemlim Serhat Kalkan'a sonsuz teşekkür ederim..

Dr. Pelin ÖZEL

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
KISALTMALAR.....iv
TABLO LİSTESİ.....vi
ŞEKİL.....viii
GRAFİK LİSTESİ.....ix
ÖZET.....x
ABSTRACT.....xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....3
2.1.1. Tanım.....3
2.1.2. Epidemiyoloji.....3
2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması ve Etiyolojisi.....4
2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi ve Patofizyolojisi.....5
2.1.5. DM Tanısı.....7
2.1.6. Prediyabet.....8
2.1.7. Diyabet Komplikasyonları.....8
2.1.7.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....8
2.2.7.1.1. Hipoglisemi.....8
2.2.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz.....9
2.2.7.1.3. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum.....9
2.2.7.1.4. Laktik Asidoz.....10
2.2.7.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....10
2.1.7.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....10
2.1.7.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar.....10
2.1.8. Diyabetik Nefropati.....11
2.1.8.1. Diyabetik Nefropati Tanım ve Epidemiyolojisi.....11
2.1.8.2. Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi.....11
2.1.8.3. Diyabetik Nefropati Tanı Kriterleri.....14
2.1.8.4. Diyabetik Nefropati Klinik Evreleri.....14

2.1.8.5. Diyabetik Nefropati Tedavisi....16
2.2. D VİTAMİNİ....17
2.2.1. D Vitamini Metabolizması....17
2.2.2. D Vitamini Eksikliği....18
2.2.3 D Vitamini Eksikliği Tedavisi....18
2.2.4 D Vitamini ve Tip 2 DM....19
3. GEREÇ VE YÖNTEM....20
4. BULGULAR....22
5. TARTIŞMA....48
6. SONUÇLAR....52
7. KAYNAKLAR....53

KISALTMALAR

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA : Amerikan Diyabet Derneği
APG : Açlık Plazma Glukozu
ATII : Anjiyotensin II
BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMİ : Vücut Kitle İndeksi
DAG : Diaçil gliserol
DKA : Diyabetik Ketoasidoz
DM : Diyabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid-1
HHD : Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu
KİR : Potassium Inward-Rectifier
MAPK : Mitojen Aktive Protein Kinaz
MODY : Maturity-Onset Diabetes of the Young
NF-κB : Nükleer Faktör Kappa B
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PKC : Proteinkinaz-C
PTH :Parathormon
FGF23 : Fibroblast Growth Faktör 23
RAAS : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
SGLT-2 : Sodyum Glukoz Bağlantılı Taşıyıcı 2
TGF-β : Transforme Büyüme Faktör Beta

TURDEP **:** Türk Diyabet Epidemiyoloji Prevelans Çalışması

VEGF **:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabet Etiyolojik Sınıflaması.....5
Tablo 2: Albüminürinin Değerlendirilmesi 14
Tablo 3: Çalışmadaki Tip 2 DM hastalarının demografik özellikleri 22
Tablo 4: Çalışmadaki Tip 2 DM hastalarının kullandıkları antidiyabet ilaçları 23
Tablo 5: Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....23
Tablo 6: Tip 2 DM hastalarının biyokimyasal parametreleri.....24
Tablo 7: Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....25
Tablo 8: Çalışmadaki Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının demografik özellikleri 26
Tablo 9: Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının antidiyabet ilaçları.....27
Tablo 10: Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının biyokimyasal parametreleri..28
Tablo 11: Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....29
Tablo 12: Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının demografik özellikleri ..30
Tablo 13: Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının antidiyabet ilaçları.....31
Tablo 14: Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaların biyokimyasal parametreleri 32
Tablo 15: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının antidiyabet ilaçları 33
Tablo 16: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının demografik özellikleri .34
Tablo 17: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının antidiyabet ilaçları 35
Tablo 18: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının biyokimyasal parametreleri 36
Tablo 19: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....37
Tablo 20: Tip 2 DM hastalarının albüminüri derecesine göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....38
Tablo 21: Tip 2 DM hastalarının albüminüri derecesine göre antidiyabet ilaçlarının karşılaştırılması.....39

Tablo 22: Tip 2 DM hastalarının albüminüri derecesine göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....40
Tablo 23: Tip 2 DM hastalarının Spot İdrarda AAO ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi.....43
Tablo 24: Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi.....44
Tablo 25: Tip 2 DM hastalarının ilaç kullanım durumlarına göre spot idrarda AAO düzeylerinin değerlendirilmesi.....46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil I: Diyabetik Böbrek Hastalığında Hiperfiltrasyon Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler 12

GRAFİK LİSTESİ

Grafik I: Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile spot idrarda AAO arasındaki korelasyon grafiği.....45

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) metabolik, mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlara neden olan ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize bir hastalıktır. D vitamini eksikliğinin diyabetik nefropati gelişimindeki önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, D vitaminin podositler üzerindeki koruyucu rolünü ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda tip 2 DM hastalarında albüminüri düzeyleri ile 25(OH) D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.01.2010 – 01.10.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları, Nefroloji Klinikleri'ne başvuran ve yatan tip 2 DM hastaları, retrospektif olarak incelendi ve 210 tip 2 DM hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar albümin atılım oranlarına göre sınıflandırıldı. Hastaların laboratuvar verileri ve kullandıkları diyabet ilaçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 210 Tip 2 DM hastası dahil edildi. Hastaların 80'i normoalbüminüri, 70'i mikroalbüminürili, 60 tanesi ise makroalbüminürili hastadan oluşuyordu. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 33 ile 78 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 53,76±8,92 yıldır. Hastaların %39'u (n=82) kadın, %61'i (n=128) erkektir. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi ise 27,43±3,43 kg/m^2 olarak saptandı. Hastaların ortalama 25(OH) D vitamini seviyesi 11,85 ng/ml olarak saptandı. Hastaların 79'unda (%37,6) D vitamini eksikliği, 110'unda (%52,4) D vitamini yetmezliği saptandı. 21 hastanın serum 25(OH) D vitamini düzeyi yeterliydi. Cinsiyete göre 25(OH) vitamin D ve spot idrarda albümin atılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının diyabet süreleri, mikroalbüminürisi ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarına göre daha kısa; glukoz, HbA1c, GFR, düzeltilmiş kalsiyum değerleri ise daha düşük, magnezyum seviyesi daha yüksek seviyede saptandı. Çalışmamızda 25(OH) D vitamini serum seviyesi ve idrarda albümin atılım oranı arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptadık.

Sonuç: Çalışmamızda hastaları albümin atılım oranlarına göre normoalbüminüri, mikroalbüminüri, makroalbüminürili hastalar olarak üç kategoriye ayrılmıştır. 25(OH) D vitamini serum seviyesinin albümin atılımı arttıkça azalmakta olduğunu saptanmış olup daha geniş bir populasyon ile yapılacak çalışmalar ile desteklenmelidir. Literatürde albümin atılım oranları ve 25(OH) D vitamini ilişkisini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, bu ilişkinin tam anlaşılamamış olması nedeniyle daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Çalışmamız bu anlamda literatüre veri sağlamaktadır. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Albüminüri, Diyabetik Nefropati, Tip 2 Diyabetes Mellitus, 25(OH) D vitamini

ABSTRACT

Objective: Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a disease characterized by progressive insülin secretion defect that causes metabolic, microvascular (nephropathy, neuropathy, retinopathy) and macrovascular complications. Although the importance of vitamin D deficiency in the development of diabetic nephropathy is not fully known, there are studies revealing the protective role of vitamin D on podocytes. Our study aims to examine the relationship between albuminuria levels and 25(OH) vitamin D levels in type 2 DM patients.

Material and Methods: In our study, type 2 DM patients who were admitted to the Health Sciences Haydarpaşa Health Practice and Research Center Internal Medicine and Nephrology Clinics between January 1, 2010 and October 1, 2022 were retrospectively examined and 210 type 2 DM patients were included. Patients were classified according to albumin excretion rates. Laboratory data and diabetes drugs of patients were recorded.

Results: 210 Type 2 DM patients were included in the study. 80 of the patients had

normoalbuminuria, 70 had microalbuminuria, and 60 had macroalbuminuria. The ages of the patients participating in the study ranged between 33 and 78 years, with an average of 53.76±8.92 years. 39% (n=82) of the patients were female and 61% (n=128) were male. The average body mass index of the patients was determined as 27.43±3.43 kg/m2. The average 25(OH) vitamin D level of the patients was found to be 11.85 ng/ml. Vitamin D deficiency was detected in 79 (37.6%) of the patients and vitamin D insufficiency was detected in 110 (52.4%). The serum 25(OH) vitamin D level of 21 patients was sufficient. No statistically significant difference was detected between 25(OH) vitamin D and albumin excretion rates in spot urine according to gender. Diabetes duration of Type 2 DM patients with normoalbuminuria is shorter than Type 2 DM patients with microalbuminuria and macroalbuminuria; Glucose, HbA1c, GFR, corrected calcium values were found to be lower and magnesium levels were higher.

In our study, we found a statistically significant negative correlation between 25(OH) vitamin D serum level and urinary albumin excretion rate.

Conclusion: In our study, patients were divided into three categories according to albumin excretion rates: patients with normoalbuminuria, microalbuminuria, and macroalbuminuria. It has been determined that 25(OH) vitamin D serum level decreases as albumin excretion increases, and this should be supported by studies with a larger population. Although there are studies in the literature examining the relationship between albümin excretion rates and 25(OH) vitamin D, more data is needed because this relationship is not fully understood. Our study provides data to the literature in this sense. Multicenter studies are needed to better understand this relationship.

Keywords: Albumine, Diabetic Nefropathy, Type 2 Diabetes Mellitus, 25(OH) Vitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) insülin direnci zemininde gelişen, ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize bir hastalıktır (1). Dünyada en sık görülen diyabet tipi Tip 2 DM'dir. Ülkemizde Tip 2 DM görülme sıklığının belirlenmesi amacı ile 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında prevelans %13.7 olarak belirlenmiştir (2).

Tip 2 DM; metabolik, mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalıklar) komplikasyonlara neden olmaktadır (3). Mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan diyabetik nefropati en önemli morbidite, mortalite nedenlerinden biridir ve diyabetik hastaların üçte birinde görülür (1). Diyabetik nefropati, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve artmış idrar albümin atılımı ile karakterizedir. Üç ila altı aylık süreç içerisinde yapılan üç tetkikten iki veya fazlasında persistan albüminüri >300 mg/24 saat olması, diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır (4). Hemodinamik ve metabolik değişiklikleri indükleyen hiperglisemi gibi bazı nedenler diyabetik nefropati ilerlemesini hızlandırır (5).

D vitamininin; iskelet sistemindeki ve kalsiyum, fosfor metabolizması üzerindeki etkileri bilinmektedir (6). D vitamini reseptörleri; kalp, karaciğer, pankreas, tiroid, böbrek, beyin dahil olmak üzere çok sayıda dokuda bulunur. D vitaminin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerinde inhibitör etkisi; böbrek üzerinde koruyucu aktiviteye sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca D vitamini, sitokinler ve NFκB gibi nükleer transkripsiyon faktörlerini etkilemekte olup pankreas beta hücrelerinin hayatta kalmasını desteklemektedir (7).

D vitamini eksikliğinin diyabetik nefropati gelişimindeki önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, birkaç çalışma D vitaminin podositler üzerindeki koruyucu rolünü ve bunların RAAS üzerindeki düzenleyici etkisini ortaya koymuştur (8). Bazı çalışmalar ise vitamin D'nin antiinflamatuar ve antifibrotik etkilerini göstermiştir (9).

Biz de bu çalışmamızda birincil amaç olarak tip 2 DM hastalarında albüminüri düzeyleri ile 25(OH) D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi, hastaları albümin atılım oranlarına göre; normoalbüminüri, mikroalbüminüri, makroalbüminüri şeklinde sınıflandırarak değerlendirmeye çalıştık. Çalışmamızda ikincil amaç olarak Tip 2 DM

hastalarının albüminüri düzeyleri ile hastaların cinsiyet, diyabet süresi, vücut kitle indeksi (BMİ), kullandığı diyabet ilaçları, Hba1c değeri, açlık kan şekeri, glomerüler filtrasyon hızı, böbrek fonksiyon testleri, serum albümin düzeyleri, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, fosfor, TSH değerleri ile aralarında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı insülin direnci sebebi ile ortaya çıkan, birçok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolizmal bir bozukluktur (1).

Diyabet; tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet (GDM) ve diğer spesifik tipler olmak üzere 4 grupta sınıflanır (10). Dünyada en sık görülen diyabet tipi Tip 2 DM'dir.

2.1.2. Epidemiyoloji

1990'lı yıllardan itibaren diyabetli hasta sayısının artması ve 21. yüzyılın ilk çeyreği için öngörülenden fazla diyabetik hasta olması nedeniyle 'diyabet epidemisi' kavramı ortaya çıkmıştır (11). 2000'li yıllardan itibaren diyabet salgın boyutunda arttığı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "epidemik" hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından aralıklı olarak veriler toplanarak yayınlanmaktadır. DSÖ 2000 yılı verilerine göre, dünyada 175 milyon diyabet hastası varken yine DSÖ tahmini verilerine göre, 2025 yılı ve sonrasında bu sayının 300 milyona ulaşması beklenmektedir (11).

Ülkemizde, 1997-1998 yılları arasında; 20 yaş ve üzeri, 24.788 kişi ile Türk Diyabet Epidemiyoloji Prevelans Çalışması (TURDEP-1) yapılmıştır. Bu çalışmaya göre ülkemizde Tip 2 DM prevelansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise %6,7 olarak saptanmıştır. 2010 yılında yapılan TURDEP- II çalışmasında ise; 20 yaş ve üzeri, %63'ü kadın olmak üzere, toplam 24.499 kişi çalışmaya dahil edilmiş olup Tip 2 DM prevelansı %13.7 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde diyabet görülme sıklığı %90 oranında artmıştır (2).

2013 yılında, tüm dünyada 5,1 milyon insanın ölüm nedeninin, diyabet ve komplikasyonları olduğu rapor edilmiştir. Her altı saniyede bir hasta diyabet nedenli hayatını kaybetmektedir. Diyabetik hastalarda ölümlerin %50'den fazla nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (12).

2.1.3. DM Sınıflaması ve Etiyolojisi

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) sınıflamasına göre diyabetes mellitusun dört klinik tipi mevcuttur. Bunlar; Tip 1 DM, Tip 2 DM, GDM ve diğer spesifik tipler şeklindedir.

Diyabet aşağıdaki genel kategorilere ayrılır:

1- Tip 1 DM (otoimmün beta hücre yıkımına bağlı gelişen insülin eksikliği)
2- Tip 2 DM (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti)
3- GDM (gebeliğin 2-3. trimesterinde tanı almış, gebelik öncesinde aşikar diyabeti olup olmadığı bilinmeyen, genellikle doğumla diyabeti düzelen hastalar)
4- Spesifik diyabet tipleri: Maturity-onset diabetes of the young (MODY), ekzokrin panreas hastalıkları (örneğin: kistik fibrozis, pankreatit), ilaç ilişkili diyabet (örneğin: glukokortikoid kullanımı, HİV/AİDS tedavisi sonrası) ve benzeri şeklinde sınıflandırılmaktadır (10).

Tablo 1: Diyabet Etiyolojik Sınıflaması (10)

1- Tip 1 DM * İdiyopatik * İmmün aracılı
2- Tip 2 DM
3- GDM
4-Diğer Spesifik Türler **A. β Hücre Fonksiyonunun Genetik Kusurları:** - MODY 1 (HNF-4α, Kromozom 20) - MODY 2 (Glikokinaz, Kromozom 7) - MODY 3 (HNF-1α, Kromozom 12) - MODY 4 (İnsülin promoter faktör-1, Kromozom 13) - MODY 6 (NöroD1, Kromozom 2) - MODY 7 (Karboksil ester lipaz, Kromozom 9) - Mitokondriyal DNA - Neonatal Diyabet **B. İnsülin Etkisinde Genetik Kusurlar:** - Lipoatrofik Diyabet - Tip A İnsülin Direnci - Rabson-Mendenhall Sendromu - Leprikonizm **C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları:** - Kistik Fibrozis - Pankreatit - Travma - Hemokromatozis **D. Endokrinopatiler:** - Akromegali - Feokromasitoma - Cushing Sendromu - Hipertiroidizm - Aldosteronoma - Somatostatinoma **E. Enfeksiyonlar:** - CMV - Konjenital Kızamık **F. İmmün Aracılı:** -Anti-insülin reseptör antikorları **G. İlaçlar ve Kimyasal Nedenler:** - Nikotinik Asit - Pentamidin -Vakor - Diazoksit - β-Adrenerjik agonistler - γ-İnterferon -Tiazidler - Dilantin **H. Diyabetle İlişkili Genetik Sendromlar:** - Down Sendromu - Klinefelter Sendromu - Turner Sendromu - Hungtington Koresi - Porfira - Prader-Wili Sendromu - Miyotonik Distrofi - Laurence-Moon-Biedl Sendromu - Friedreich ataksisi - Wolfram Sendromu

2.1.4. Tip 2 DM Patogenezi ve Patofizyolojisi

Tip 2 DM artan obezite ve yaş ile birlikte, yüksek prevelans oranına sahip yaygın bir hastalıktır (13). Erişkinde %90 oranında, en sık görülen diyabet Tip 2 diyabettir (14). Hastalığın sosyoekonomik ve tıbbi yükü komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır (15). Hastalığın mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları hızlı aterogenez gelişimine bağlı ortaya çıkmaktadır (14).

Tip 2 diyabet gelişimi multifaktöriyeldir (13). Gelişiminde iki önemli patolojik bozukluk mevcuttur. Bunlardan ilki pankreas beta hücrelerinin işlev bozukluğu sonucu insülin sekresyonunda bozulmadır. Patofizyolojideki ikinci sebep ise kas dokusu ve karaciğerde insülin direnci nedeni ile oluşan insülin duyarsızlığıdır (16). Pankreas hücre fonksiyonu klinik hiperglisemi başlamadan önce yıllar içinde kademeli olarak azalır (14). Yapılan çalışmalarda insülin direncinde; artan esterleşmemiş yağ asitleri, inflamatuar sitokinler, adipokinler mitokondiriyal disfonksiyonlar; hücre disfonksiyonunda ise glukotoksisite, lipotoksisite, amiloid birikimlerinin etyolojiye yönelik yaygın mekanizmalar olduğu gösterilmiştir (14). Bu hastalarda yüksek plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) faktör yüksekliği olduğu ve bu faktörün de makrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar arasındadır (17).

Tip 2 DM insülin direnci, çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır (18). Tip 2 DM'de genetik faktörlerin rolü, Tip 1 diyabetten daha fazladır (16). Pozitif aile hikayesi olanlarda tip 2 DM gelişme riski iki ila dört kat daha fazladır. Tip 2 DM hastalarının birinci derece yakınlarının %15-20'sinde bozulmuş glukoz intoleransı ve diyabet gelişme riski vardır (19). Yaşam boyu diyabet riski tek ebevynde diyabet hastalığı olanlarda % 38, her iki ebevynde diyabet hastalığı olması durumunda ise % 60 olarak hesaplanmıştır (20). Yapılan çalışmalarda; kalpain 10, potassium inward-rectifier (KIR) kanalları 6.2, peroksizom proliferatör-aktivatör reseptör gamma (PPARG), insülin reseptör substrat-1gibi genler tanımlanmıştır (14). Çevresel etmenlerin en önemlileri ise obezite ve fiziksel aktivitedeki eksiklik olarak gözlemlenmiştir. Yaşam tarzı kaynaklı düzensiz beslenme, fiziksel aktivite azlığı, sedanter yaşam ve stres gibi faktörler tip 2 diyabetin ortaya çıkışını hızlandırır (21). Obezite ise öncelikle insülin direncine sebep olurken, beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını da azaltabilir (22).

Glukoz alındıktan sonra pankreas uyarılır ve insülin salınımı artar. Hiperinsülinemi ve hiperglisemi kombinasyonu splanklinik (barsak ve karaciğer), periferik dokular (özellikle kas dokusu) tarafından glukoz kullanımının artması ve hepatik glukoz üretimininin baskılanmasını sağlar (23). Pankreas; karaciğer ve kas dokusunun insülin direncini yenecek düzeyde insülin salgılayamadığı zaman hiperglisemi meydana gelir.

Normal bir insanda glukozun yaklaşık %70'i kas dokusu tarafından kullanılır (17). Bu hastalarda karaciğer ve kas dokusu insüline dirençli olduğundan tokluk hiperglisemisi ve bozulmuş glukoz toleransı meydana gelir. Karaciğerde insülin direnci olmasına rağmen, glukoz toleransı bozulmuş kişilerde, açlık sırasında karaciğerden glukoz salgısını engellemeye yetecek seviyede insülin vardır. Bu nedenle açlık kan şekeri normal düzeyin üzerine çıkmaz. Hiperinsülinemi, beta hücrelerinin insülin direncine karşı bir cevabıdır. Kas dokusuna glukoz emilimini sağlamak için gerekli insülin miktarı, karaciğerden glukoz salgılanmasını baskılamak için gerekli insülin miktarının üç, dört katı kadardır (24). Sonraki süreçte ise karaciğerin insülin direnci artar ve açlık kan şekerinde artma meydana gelir (25). Bu kişilerin açlık kan şekeri seviyesi bozularak, 110-125 mg/dl aralığında olur. Sonuç olarak pankreastan insülin salgısı azalır, karaciğerden gece boyunca glukoz salgısı artar ve açlık kan şekeri 125 mg/dl'nin üzerine çıkar. Bu patofizyolojik süreçler tokluk hiperglisemisinin, açlık hiperglisemisinden yıllar önce ortaya çıkma nedenini ortaya koymaktadır (26).

2.1.5. DM Tanısı

Diyabet Tanı Kriterleri:

- Diyabet semptomları varlığında (polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı gibi) rastgele ölçülen plazma glukozunun; 200 mg/dl'ye eşit ya da yüksek olması,
- HbA1c seviyesinin; ≥ %6,5 (≥48 mmol/mol)' a eşit veya yüksek olması
- En az 8 saatlik açlık sonrası, açlık plazma glukozunun (APG); 126 mg/dl ye eşit veya yüksek olması,
- 75 gram OGTT ile 2. saat plazma glukoz seviyesinin; 200mg/dl'ye eşit ya da yüksek olması şeklindedir (1) (27).

Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında; APG, rasgele ölçülen plazma glukoz düzeyi, 75 gr OGTT 2. saat plazma glukoz düzeyi ve/veya A1C tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Bu kriterlerden birinin varlığında diyabet tanısı konmaktadır. Test sonuçları normale yakın sınırlarda olan hastalara semptomlar hakkında bilgi verilerek testler 3-6 ay sonra tekrar edilmelidir (1).

2.1.6. Prediyabet

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasında geçen süreç; prediyabetik dönem olarak isimlendirilir. Prediyabetik hastaların her yıl %5-10 kadarı aşikar tip 2 diyabet olup, aynı oranda bu hastalar normoglisemik olmaktadır (28). Prediyabet; izole bozulmuş açlık glukozu, izole bozulmuş glukoz toleransı ve kombine form olarak üç şekilde karşımıza çıkmaktadır.

- **İzole Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) :** APG 110-125 mg/dl olan OGTT testi 2.saat plazma glukozu < 140mg/dl olan hastalar olarak tanımlanır.
- **İzole BGT :** APG < 126 mg/dl olan, OGTT testi 2.saat plazma glukozu ≥ 140mg/dl ve < 200mg/dl olan hastalar olarak tanımlanır.
- **Kombine BAG ve BGT :** APG 110-125 mg/dl olan, OGTT testi 2.saat plazma glukozu ≥ 140mg/dl ve < 200mg/dl olan hastalar olarak tanımlanır

(28).

Kombine BAG ve BGT olanlarda diyabet riski, sadece BAG veya BGT olanlara göre iki kat daha fazladır.

2.1.7. Diyabet Komplikasyonları

2.1.7.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları

Hipoglisemi, Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD) diyabetin acil tanı, teşhis ve tedavi gerektiren ciddi komplikasyonlarıdır (29).

2.1.7.1.1. Hipoglisemi

Kan glikozunun 70 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır (30). Hipoglisemi gelişen hastalarda soğuk terleme, titreme, bulantı, çarpıntı, açlık hissi, sersemlik hissi, konuşmada zorlanma, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklılığı gibi semptomlar vardır (1). Hipogliseminin gelişmesinde; yetersiz karbonhidrat alımı, insülin uygulama hataları, insülin doz fazlalığı, oral antidiyabetik ilaç dozunun fazla alınması, ağır ve aşırı yapılan egzersiz gibi faktörler yer almaktadır (30).

Hipoglisemi gelişen diyabetik hastaların kardiyovasküler hastalık riski daha yüksektir (31). Ayrıca bu hastaların hastanede yatış süresi ve mortalite oranı yüksektir (29).

2.1.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), tip 1 ve tip 2 DM'nin hızlı tanı ve tedavi gerektiren en ciddi komplikasyonlarından biridir. Tip 1 DM'de görülme sıklığı daha yüksek olmakla birlikte, katabolik strese neden olan travma, ciddi enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıkları nedeniyle tip 2 DM hastalarında da görülmektedir (29). DKA Tip 1 DM hastalarının yüzde %20-25'inde hastalığın ilk bulgusu olabilir (1).

DKA; kontrregülatuvar hormonlar (glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu ve kortikosteroidler) ve insülin eksikliğinin kombine etkileri nedeni ile meydana gelmektedir. Kontregülatuvar hormonların artması ile karaciğerde glukojenoliz, karaciğer ve böbrekte glukoneogenez artmakta; insülin eksikliği nedeni ile vücuttaki dokularda glukoz alımı ve kullanımı azalmaktadır (32). Ayrıca insülin eksikliği nedenli kas proteinleri katabolize olarak aminoasit asitler oluşmakta, oluşan aminoasitler glukoneogenez için substrat etkisi yapmaktadır. Bunun sonucunda plazma glukozu artar. Plazma glukozu 170 mg/dl ve üzeri olduğunda glukozüri meydana gelir. Glukozüri ile birlikte osmotik diürez de meydana gelir ve bu da asidoz oluşumunu kolaylaştırmaktadır (33). Ayrıca bu hastalarda insülin eksikliği nedeni ile lipolizin baskılanaması sonucu ketonemi ve ketonüri oluşmaktadır (1). Aşırı ketoasit (β-hidroksibutirat ve asetoasetat) üretimi sonucu yüksek anyon açıklı metabolik asidoz meydana gelir (32). Sonuç olarak diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda, hiperglukagonemi ve insülinopeninin DKA oluşumundaki temel rolü ortaya konulmuştur (34).

2.1.7.1.3. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum

HHD'nin mortalite oranı DKA hastalarından on kat daha yüksektir. Her iki hastalıkta da insülinopeni ve ciddi hiperglisemi olmasına rağmen, dehidratasyon derecesi ve metabolik asidoz varlığı açısından farklılıklar vardır (29). HHD'de lipoliz

ve ketogenezi önlemeye yetecek kadar insülin mevcut olmasına rağmen, glukoz kullanımı için yeterli değildir (35).

Plazma glukozunun > 600mg/dl ve serum osmolaritesinin ≥ 320 mOsm/kg olması tanı için yeterlidir. Bu hastalarda idrarda keton cisimleri negatiftir (1). Hastaların yaklaşık 8-10 litre sıvı açığı olduğundan tedavide en önemli basamak; sıvı tedavisidir (36).

2.1.7.1.4. Laktik Asidoz

Laktik asidoz, laktat seviyesinin 4 mmol/L üzerinde olduğu, genellikle anyon açıklı asidoz durumudur ve hospitalize hastalardaki metabolik asidozun en sık nedenidir. Diyabetik hastalarda, biguanid (metformin) tedavisi sonrası veya ketoasidoz tablosunda görülen hipovolemiye bağlı doku perfüzyonun bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır (37) (38).

2.1.7.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyon prevalansı makrovasküler komplikasyonlara göre daha yüksektir (39). Diyabetik hastaların mortalite sebeplerinin %65'ini kardiyovasküler hastalıklar oluşturur. Ayrıca diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar nedenli ölüm ve stroke gelişme riski diyabetik olmayan hastalara göre 2 ila 4 kat daha fazla bulunmuştur (40).

2.1.7.2.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

***** Diyabetik Nefropati

* Diyabetik Retinopati

* Diyabetik Nöropati

2.1.7.2.2 Makrovasküler Komplikasyonlar

* Kardiyovasküler hastalıklar

* Periferik damar hastalıkları

* Serebrovasküler hastalıklar

2. 1. 8. Diyabetik Nefropati

2.1.8.1. Diyabetik Nefropati Tanım ve Epidemiyolojisi

Diyabetik nefropati, tubulointerstisyel ve glomerüler kompartmanlarda hücre dışı matriksin birikmesi ve intrarenal damar yapısının kalınlaşması ve hyalinizasyonu ile karakterize mikrovasküler bir diyabet komplikasyondur (41). Tip 2 DM hastalarının yaklaşık olarak %25'ini etkiler. Son dönem böbrek yetmezliğinin %40 nedenini oluşturur. Diyabetik hastalarda albüminüri varlığının artan kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (42). Hastalığın çeşitli evrelerden geçerek son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi nedeniyle, tip 1 DM hastalarında beş yıllık hastalık sürecinden itibaren, tip 2 DM hastalarında ise tanı anından itibaren hastaların mikroalbuminüri yönünden taranması önerilmektedir (43).

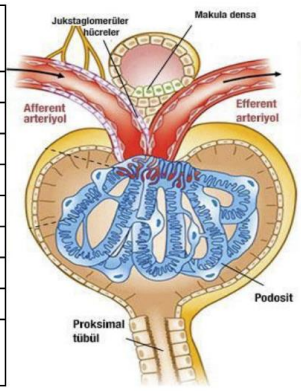
2.1.8.2. Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi

Diyabetik nefropati patofizyolojisi; hemodinamik mekanizma ve glukotoksisite, anormal lipit profili ile oluşan metabolik olaylar şeklinde iki temel mekanizma ile açıklanmıştır (44). Yapılan çalışmalarda fibrinojenik bir sitokin olan transforme büyüme faktör betanın (TGF-β1) hastalığın ilerlemesinde temel efektör molekül olduğu bulunmakla birlikte; vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri ile ve intrasellüler sinyal molekülleri olan mitojen aktive protein kinaz (MAPK), nükleer faktor kappa B (NF-κB) and protein kinaz C (PKC) de diyabetik nefropati etyolojisine dahil edilmiştir (45).

Hemodinamik mekanizma; sistemik ve intraglomerüler basınç artışı, RAAS, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), nitrik oksit, ürotensin, endotelin gibi çeşitli vazoaktif hormon yollarının aktivasyonunu içerir (45). RAAS sıvı hacmi ve kan basıncı düzenlenmesinde rol alır ve glomerüler hiperfiltrasyonun ana tetkikleyicilerindendir. Etkisini çoğunlukla anjiyotensin II (ATII) üzerinden gösterir (46). Dolaşımda bulunan anjiyotensin II, tromboksan ve endotelin 1 gibi moleküller efferent arteriyolde vazkonstüriksiyon yaparak efferent arteriyol direncini arttırken; vazodilatörlerin artması ve insülin salınımındaki kısmi eksiklik, afferent arteriyol vazodilasyonu ile afferent arteriyol direncini azaltır. Afferent ve efferent arteriyoller

arasındaki bu dengesizlik, zamanla diyabetik böbrek hastalığında sklerotik yanıtı tetikleyen intraglomerüler basıncı arttırır (47). (Şekil I)

Afferent Arteriyoler Direncin Azalmasına Neden Olan Faktörler
***Vasküler Faktörler**
Nitrik Oksit Biyoyararlanımı
Atrial Natriüretik Peptid
COX-2 Prostanoidleri
Anjiotensin (1-7)
Hiperinsülinemi
Kallikrein ve Kininler
***Tübüler Sinyaller**
TGF inhibisyonu (makula densa sinyalleri)



Efferent Arteriyoler Direncin Artmasına Neden Olan Faktörler
***Vasküler Faktörler**
Anjiotensin II
Tromboksan A2
Endotelin 1
Reaktif Oksijen Türevleri

Şekil 1: Diyabetik Böbrek Hastalığında Hiperfiltrasyon Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler (47)

Anyonik bölge kaybı ve dermatan sülfat, konroitin sülfat gibi sülfürlenmiş proteoglikanlar ise bazal membranda ve Bowman kapsülünde kalınlaşmaya neden olur. Efferent ve afferent arteriyollerde hızla gerçekleşen hiyalinozis, glomerüler mezenşimal hacmin genişlemesine ve glomerüler kapiller yüzey alanının azalmasına yol açar. Bu durum glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olur. Sonuç olarak difüz glomerüloskleroz meydana gelir. Ayrıca diyabetik nefropatide nodüler sklerotik lezyonlar da bulunabilir, bu lezyonlar ilk olarak Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmıştır (44). Ancak diyabetik nefropatili hastaların yalnızca %20'sinde görülmektedir (48). Bu patolojik değişikliklerin yanında, filtrasyon alanı ve nefron kitlesindeki azalmadan kaynaklanan etkiler de önemli rol oynar. Bu durum, kalan nefronlarda yüksek kapiller akışa neden olarak intraglomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyona yol açarak ilerleyici proteinüri oluşturur. İlerleyen aşamalarda, sistemik hipertansiyonun yanı sıra ATII düzeyinin artması söz konusu olur. ATII, özellikle efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon yaparak glomerüler hipertansiyonu daha da artırır (44).

Hiperglisemi aynı zamanda mezangial hücrelerde ekstrasellüler matriksten prosklerotik bir sitokin olan TGF-β1 salınımını artırarak, mezengial hücrelerde hipertrofi ve hiperplaziye neden olur (49).

Proteinden zengin diyetin etkisi de göz ardı edilemez. Bu tip bir diyet, renal vazodilatasyonu ve glomerüler hipertansiyonu arttırarak hastalığın ilerlemesini kolaylaştırır. Renal fonksiyonun bozulmasıyla birlikte ortaya çıkan sistemik ve glomerüler hipertasiyon, kısır bir döngü oluşturarak hastalığın daha hızlı ilerlemesine neden olur. Glomerüler değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan proteinüri erken belirti olmasına rağmen, asıl belirleyici faktörlerin renal interstisyal olaylar olduğunu söylemek mümkündür (44).

Hayvan ve insanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve hipertansiyon kontrolü, aynı zamanda protein açısından zengin bir diyetten kaçınılması, diyabetik nefropatideki böbrek hasarının hemodinamik teorisini destekler ve bu değişikliklerin geri dönüşümünü sağlar (50).

İkincil mekanizmada ise; glukoz alımının insülinden bağımsız olduğu dokularda (lens, glomerül, retina, sinir hücreleri) glukozun fazlası polyol yoluyla aldoz redüktaz ve NADPH bağımlı aldo-keto redüktaz tarafından sorbitole metabolize edilir (43). Bu yolun mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rolü olduğu ve aldoz redüktaz enzimi inhibitörleri ile önlenebildiği birçok deneysel diyabet modelinde gösterilmiştir (51). Sorbitol hücre zarını geçemediğinden hücre içinde birikir. Bu da

Diaçil gliserolü (DAG) arttırarak PKC'yi aktive eder (52). Yapılan çalışmalarda PKC'nin fosfolipaz A2 aktivitesinde artışa neden olarak araşidonik asit, vazodilatör prostaglandinler ve tromboksan A2 salınım artışına neden olduğunu göstermektedir. Bu süreç, özellikle renal sistemde, hiperfiltrasyon ve kan basıncındaki değişikliklerle ilişkilidir. PKC aktivasyonu ve bununla birlikte gelen biyokimyasal değişiklikler, diyabetik böbrek sorunlarının oluşumunda önemli bir etken olabilir. Dolayısıyla, bu mekanizmaların anlaşılması, diyabetik komplikasyonların tedavisi ve önlenmesi açısından kritik bir öneme sahiptir (53).

Son zamanlarda, diyabetik nefropati patogenezinde epigenetik mekanizmaların da önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Epigenetik modifikasyonlar; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'ları içerir (54).

2.1.8.3. Diyabetik Nefropati Tanı Kriterleri

Diyabetik nefropati taramasının ilk adımı, izole edilmiş bir idrar örneğinde albümin seviyesini ölçmektir. Albüminüri sonuçları, albümin konsantrasyonu (mg/l) veya albümin/kreatinin oranı (mg/g) olarak ifade edilmektedir (55). İdrarda albümin atılımı günlük olarak değişebilir, bu nedenle tek bir ölçüm genellikle yeterli değildir. Anormal albümin seviyelerinin doğrulanabilmesi için önerilen yöntem, üç ila altı ay aralıklarla toplanan üç numuneden ikisinde anormal albümin seviyelerinin tespit edilmesidir (56).

Dekompanse kalp yetmezliği, hematüri, yüksek ateş, son 24 saatte yapılan yoğun fiziksel egzersiz, belirgin hiperglisemi, kontrolsüz arteriyel hipertansiyon gibi idrarda albümin atılımını artırabilecek koşullar altında tarama yapılmamalıdır (57). Tip 2 DM'li hastalarda tanı konulduğuda, Tip 1 DM hastalarında ise tanıdan itibaren 5 yıldan sonra tarama yapılmalıdır. Albüminüri normalse tarama yıllık olarak tekrarlanmalıdır (58).

Albüminüri varlığı için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. İdrarda albumin/ kreatinin oranının <30 mg/gr olması normal, ≥30 mg/gr olması yüksek idrar albumin atılımı olarak tanımlanır (1). Albüminürinin değerlendirilmesi tablo 2'deki gibidir.

Tablo 2: Albüminürinin Değerlendirilmesi (1)

	Sabah İlk İdrarda	**24 Saatlik İdrarda**	
	AKO (mg/g)	**UAE (mg/gün)**	**UAE Hızı(□g/dk)**
Normoalbüminüri	<30	<30	<20
Mikroalbüminüri	30-300	30-300	20-200
Makroalbüminüri (Klinik albüminüri)	>300	>300	>200

AKO: Albumin/kreatinin oranı , UAE: Üriner albumin ekskresyonu (üriner albumin atılımı)

2.1.8.4. Diyabetik Nefropati Klinik Evreleri

Diyabetin geç bir komplikasyonu olarak görülmekle birlikte gelişiminden önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtileri vardır. Bu nedenle diyabetik nefropati evreler halinde incelenmektedir.

Evre 1- Erken Hipertrofi ve Hiperfiltrasyon

Bu değişikliklere tanı sırasında ya da henüz insülin tedavisi başlamadan önceki dönemde rastlanır. Fiziksel egzersiz sırasında artan albümin atılımı ile karakterizedir. Değişiklikler kısmen geri döndürülebilir (57). GFR ≥90 ml/dk/1.73 m2 (vücut yüzey alanı için) şeklinde normal ve yüksek aralıktadır (1).

Evre 2- Sessiz Evre

Klinik olarak bulgu vermeyen, morfolojik lezyonlarla karakterize bir evredir. Hiperfiltrasyon ve normoalbüminürik dönem devam etmektedir, kan basıncı normal seviyelerde seyretmektedir. İyi diyabet kontrolünde geri dönüşlü olabilir. Bazı hastalar hayatları boyunca bu evrede kalmaktadırlar (57). GFR 60-89 ml/dk/1.73 m2 arasında, hafif azalmıştır (1).

Evre 3- Diyabetik Nefropati Başlangıcı, Mikroalbüminürik Evre

Diyabetik nefropati gelişiminin habercisi olan ve diyabet tanısından 5-10 yıl sonra görülen, albümin atılım oranın 30-300 mg/g olduğu bir evredir. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve matriks proteinlerinin hacminde artma nedeniyle mezenşimal genişleme görülür (57). Hastaların %60'ında kan basıncı yükselmeye başlar (59). Geri döndürülebilir bir evredir fakat, tedavi edilmeyen vakalar evre 4'e ilerleyebilir. GFR 30-59 ml/dk/1.73 m2 arasında, orta derecede azalmıştır (1).

Evre 4- Aşikar Diyabetik Nefropati

İdrarda proteinüri miktarının artması ile glomerüler hasar devam eder. İdrarda protein atılımı >300mg/g üzerindedir. Büyük çoğunluğuna hipertansiyon eşlik eder. GFR bir yılda ortalama %10 oranında azalmaktadır (60). Histopatolojik inceleme yapıldığında yaygın interkapiller glomerulosklerоz görülür. Bu evre geri dönüşlü değildir fakat uygun tedavi ile son dönem böbrek yetmezliğine geçiş süresi uzatılabilir. GFR 15-29 ml/dk/1.73 m2 arasında, ileri derecede azalmıştır (1).

Evre 5- Son Dönem Böbrek Yetmezliği

GFR hızının 15 ml/dk/1,73 m2 altına düştüğü ve sıklıkla renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulan son dönem böbrek yetmezliği evresidir (1).

2.1.8.5. Diyabetik Nefropati Tedavisi

Tedavide amaç; diyabetik nefropatinin gelişmesini ve ilerlemesini geciktirmek ve hastanın kardiyovasküler risk ve mortalitesini azaltmaktır.

-Diyet Tedavisi: ADA, diyabetik nefropatinin başlangıç evresindeki hastalara orta düzeyde protein kısıtlaması (0,8-1,0 g/kg/gün); daha ileri evredeki hastalarda ise protein miktarının günlük 0,8 g/kg'a düşürülmesinin önermektedir (33).

-Hiperglisemi Tedavisi: Son yıllarda yapılan çalışmalar nefropatiyi yavaşlatmak için SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1RA ilaçların renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Proteinürili hastalarda öncelikle SGLT-2 inhibörü ilaçlar, GFR> 15 ml/dk/1.73 m2 olan bireylerde öncelikle tercih edilmelidir (1).

Bu hastalar hipoglisemiye eğilimlidir ve hipoglisemi de kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile ilişkili olduğundan antihiperglisemi tedavisinde dikkatli olunmalıdır (58).

-Dislipidemi Tedavisi: Diyabetik hastalarda LDL hedefi <100 mg/dl, kardiyovasküler hastalık varlığında <70 mg/dl'dir. Dislipidemi tedavisinin nefropati gelişimini engellediği ya da ilerlemesini yavaşlattığına dair veriler mevcut değildir. Yakın zamanda yapılan CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) çalışmasında, atorvastatinin özellikle albüminürili hastalarda glomerüler filtrasyon hızında ılımlı yararlı etkisinin olduğu fakat albüminüri insidansını etkilemediği bulunmuştur (61).

-Antihipertansif Tedavi: Hipertansiyon tedavisi, kardiyovasküler ve mikrovasküler olayları önemli ölçüde azaltır. UKPDS'de (The UK Prospective Diabetes Study) sistolik kan basıncının 154 mm-Hg'den 144 mm-Hg'ye düşürülmesi, mikroalbüminüri gelişme riskini %29 azaltmıştır (62). Mikroalbuminüri varlığında hipertansiyon tedavisinin, kullanılan ajana bakılmaksızın albüminüri üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (63).

Kan basıncının normal, albümin/kreatinin oranın 30mg/g altında olduğu hastalarda GFR normal ise primer koruma amacı ile ARB veya ACE-İ kullanılmasına gerek yoktur. Mikroalbüminürisi olan hastalarda hipertansiyon olmasa bile kronik böbrek hastalığına sürecini yavaşlatmak için bu ilaçlar tercih edilebilir. Makroalbüminürili hastalarda ise ARB ve ACE inhibitörü ilaçlar verilmelidir (1).

-Kemik Koruması: Hastalarda D vitamini eksikliği varsa, bu eksiklik düzeltilmeli, belli aralıklarla fosfor, kalsiyum, parathormon (PTH) seviyeleri ve kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmalıdır.

2. 2. D VİTAMİNİ

2.2.1. D Vitamini Metabolizması

D vitamini; fosfor, kalsiyum metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinde temel olarak etki gösteren, yağda eriyen vitaminler arasında yer alan bir steroldür. D vitamini kaynağı, derideki 7-dehidrokolesterolün ultraviyole B ışınlarına maruz kalarak fotokimyasal bir reaksiyonla kolekalsiferol olarak sentezlenmesidir (64) (65).

Diyetle D vitamini, hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) ve bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) şeklinde alınabilmektedir. D vitamini, vücutta bir dizi biyokimyasal dönüşümden geçerek aktif hale getirilir. Önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi tarafından 25 hidroksivitamin D [25(OH)D] haline dönüştürülür. 25(OH)D, böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi tarafından biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D] haline dönüştürülür. 1 alfa hidroksilaz enzimi, D vitamini sentezinde kilit bir role sahiptir. (64) Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth faktör 23 (FGF23) gibi faktörler rol oynar. Bu hormonlar ve faktörler, vücuttaki kalsiyum ve fosfor homeostazını korumak için birbirleriyle etkileşime girer ve D vitamini metabolizmasını düzenlerler (66). 1,25(OH)2D, ince barsaktan kalsiyum absorbsiyonunu arttırken, böbreklerden kalsiyum atılımını azaltır böylece kan kalsiyum düzeyini korur. Ayrıca D vitaminin hücre proliferasyonunu, renin salınımını ve anjiogenezi inhibe edici, insülin üretimini uyarıcı etkileri de mevcuttur (67).

D vitaminin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde inhibitör etkisi; böbrek üzerinde koruyucu aktiviteye sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca D vitamini, sitokinler ve NFκB gibi nükleer transkripsiyon faktörlerini etkilemekte olup pankreas beta hücrelerinin hayatta kalmasını desteklemektedir (7).

2.2.2. D Vitamini Eksikliği

Serumda, vitamin D alımını hem de endojen yapımı gösteren 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Biyolojik aktif form olan 1,25(OH)2D'nin yarı ömrü 4-6 saattir ve ideal ölçüm için uygun değildir (64).

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 25(OH) D düzeyinin:

<10 ng/ml (25nmol/L) D vitamini eksikliği,

10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi vitamin D yetmezliği,

20 ng/ml'nin üzerindeki (50 nmol/L) düzeyi kemik sağlığı için yeterli,

30-50 ng/ml (75-125 nmol/L) arasındaki düzeyi kemik dışı etkileri için yeterli,

>150 ng/ml olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonu olarak tanımlamıştır (68).

2.2.3. D Vitamini Eksikliği Tedavisi

D vitamini eksikliğini önlemek için Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine; IOM), 1-70 yaş arasındakilere 600 IU/gün ve 70 yaşın üzerindekilere de 800 IU/gün D vitamini tavkiyesi önermektedir (69).

Endokrin Topluluğu uygulama rehberlerinde ise yaş ve altta yatan tıbbi hastalıklara göre; D vitamini eksikliği olan hastalar için çeşitli tedavi stratejileri önermektedir.

D vitamini eksikliği olan bütün erişkinlerde; 6000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta vitamin D2 veya vitamin D3 sekiz hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 1500-2000 IU/gün idame tedavisi önermektedir (67).

2.2.4. D Vitamini ve Tip 2 DM

D vitamininin diyabet üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar, genetik ve çevresel faktörlerle birlikte multifaktöriyel bir hastalık olan tip 2 diyabetin gelişiminde D vitamini eksikliğinin potansiyel rolünü göstermektedir (70).

D vitamininin çeşitli biyolojik etkileri, diyabetojenik bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. D vitamininin hedef hücrelerde insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, D vitamininin pankreas β hücrelerindeki fonksiyonları artırabileceğini ve bu hücrelerin insülin üretme kapasitesini artırabileceğini öne sürmektedir. D vitamininin immün sistem üzerinde düzenleyici bir etkisi vardır. Bu, otoimmün reaksiyonları kontrol edebilir ve bağışıklık sistemi ile ilgili sorunların diyabet gelişimine katkıda bulunmasını önleyebilir. Kalsiyum metabolizmasındaki rolüyle dolaylı olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir (70).

Diyabetik nefropati gelişiminde D vitamini eksikliğinin önemi iyi bilinmemekle birlikte, yapılan birçok çalışmada D vitamini ve analoglarının podositler üzerindeki koruyucu etkisini (71) ve bunların RAAS üzerinde düzenleyici rolünü göstermektedir (72). Yapılan bazı çalışmalarda ise D vitamininin anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkileri gösterilmiştir (73).

Sonuç olarak diyabetik nefropatinin bir belirleyicisi olarak D vitamini eksikliği ilişkisi üzerine yapılan bazı çalışmalarda ilişki bulunmuş, bazılarında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamız 25.09.2023 tarihinde, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Etik Kurul'u onayı (2023/172) alınarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

01.01.2010 – 01.10.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları, Nefroloji Klinikleri'ne başvuran ve yatan tip 2 DM hastaları hastanemiz Health Information Systems otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak taranmıştır.

Çalışmaya toplam 210 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 30-80 yaş aralığında, vücut kitle indeksi 18,5 kg/m2 ve 35 kg/m2 aralığında olan, GFR 60 ml/dk'dan büyük olan, tip 2 DM tanısı olan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, tip 2 DM tanı süresi, HbA1C, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, GFR, kalsiyum, albümin, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, magnezyum, TSH, idrarda albümin/kreatinin oranı, 25(OH)D vitamini seviyesi değerleri ve hastaların kullandığı diyabet ilaçları kaydedilmiştir. Hipertansiyon tanısı olan, kontrolsüz hipotiroidi, hipertiroidisi olan, bilinen romatolojik hastalığı olan, son 3 ayda diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum geçirmiş olanlar, son 4 hafta içinde D vitamini ve kalsiyum kullanmış olanlar, son 3 ayda antihiperglisemik ilaçları değiştirilmiş olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, ACE inhibitörü ve anjiotensin reseptör blokörü kullananlar, 30 yaş altında, 80 yaş üstünde olan ve GFR değeri 60 ml/dk ve altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların spot idrarda albümin atılımı; spot idrarda mikroalbümin (mg/litre) / spot idrarda kreatinin (gram/litre) değerleri ile mg/gr biriminde hesaplanarak kaydedildi. Albümin atılım oranlarına göre hastalar; < 30mg/g normoalbüminüri, 30-300 mg/g mikroalbüminüri, > 300mg/g makroalbüminüri olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 210 hastanın, 80'i normoalbüminüri, 70'i mikroalbüminüri, 60'ı makroalbümürisi olan hastalardan oluşmaktadır.

Hastaların kreatinin değerleri Beckman Coulter Syncron Lx cihazında Beckman Coulter kitleri ile serum ve idrarda jaffe yöntemi ile hesaplandı. GFR, MDRD formülü kullanılarak hesaplandı. (MDRD formülü = 170 x (serum Cr)-0.999 x (yaş)-0.176 x (0.762 hasta kadınsa) x (1.180 hasta siyah ırktansa) x (serum BUN)-

0.170 x [(Albumin) + 0.318]). Tam kan sayımı 3700 CELL DYN cihazında otoanalizör yöntemle çalışıldı. HbA1c immunoturbidimetrik yöntemle, sodyum ve potasyum ISE yöntemiyle; Beckman Coulter preanalitik ve modüler sistemi (UniCel Dxc 800) ile çalışıldı. CRP nefelometrik yöntemle Beckman Coulter preanalitik ve modüler sistemi (IMMAGE 800) cihazında çalışıldı.

Hastaların 25(OH)D düzeyleri Thermo-Spectra System cihazında HPLC (High Performance Liquit Chromatography) yöntemi ile ölçüldü. 25(OH)D <10 ng/ml olduğunda D vitamini eksikliği, 10-20 ng/ml arasındaki düzey vitamin D yetmezliği, 20 ng/ml'nin üzerindeki düzey yeterli D vitamini olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS25 programı kullanıldı. Çalışma verileri

değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler arası fark, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Independent T testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında ANOVA test ve Tukey HSD test kullanıldı. Normal dağılım

göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2010 – 01.10.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniği ve Nefroloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Çalışmaya 210 Tip 2 DM hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan Tip 2 DM hastalarının yaşları 33 ile 78 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 53,76±8,92 yıldır. Hastaların %39'u (n=82) kadın, %61'i (n=128) erkektir (Tablo-3).

Tablo 3: Çalışmadaki Tip 2 DM hastalarının demografik özellikleri

	Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları (n=210)
Yaş (yıl)	53,76±8,92 (33-78) [a]
Cinsiyet n,%	
Kadın	82 (% 39)
Erkek	128 (% 61)
Yeni tanı DM	57 (%27,1)
Diyabet süresi (yıl)	3 [0-24] [b]
Diyabet süresi (yıl) (yeni tanı DM'ler çıkarıldığında)	5 [0,25-24] [b]
Boy (cm)	168 (164-173) [c]
Kilo (kg)	80 (70-86,25) [c]
VKİ (kg/m^2)	27,43±3,43 [a]

[a] Ortalama±Standart Sapma (min.-mak.), [b] Ortanca [minimum-maksimum], [c] Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)

Çalışmadaki hastaların 57'si (%27,1) yeni tanı konulmuş Tip 2 DM hastasıdır. Yeni tanı Tip 2 DM hastaları dahil edildiğinde hastaların diyabet süresi 0 ile 24 yıl arasında değişmekte olup ortanca diyabet süresi 3 yıldır. Yeni tanı Tip 2 DM hastaları çıkarıldığında ise hastaların diyabet süreleri 3 ay ile 24 yıl arasında değişmekte olup ortanca diyabet süresi 5 yıldır (Tablo-3). Hastaların ortanca boyu 168 (164-173) cm, ortanca ağırlığı 80 (70-86,25) kilogramdır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi ise 27,43±3,43 kg/m^2 olarak saptandı (Tablo-3).

Tablo 4: Çalışmadaki Tip 2 DM hastalarının kullandıkları antidiyabet ilaçları

	Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları (n=210)
İlaç kullanmıyor	58 (%27,6)
Metformin	134 (% 63,8)
İnsülin	49 (% 23,3)
DPP4 inhibitörü	46 (% 21,9)
SGLT-2 inhibitörü	39 (% 18,6)
Sülfonilüre	23 (% 11)
Pioglitazon	3 (% 1,4)

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaların 58'i diyabet tedavisine yönelik ilaç kullanmıyordu. Hastaların 134'ü metformin, 49'u insülin, 46'sı DPP4 inhibitörü, 39'u SGLT-2 inhibitörü, 23'ü sülfonilüre ve 3'ü pioglitazon kullanıyordu (Tablo-4).

Tablo 5: Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kadın Tip 2 DM Hastalar (n=82)	**Erkek Tip 2 DM Hastalar (n=128)**	**p**
Yaş (yıl)	53,74±8,84 [a]	53,77±9,00 [a]	0,981 [aa]
Boy (cm)	163 [160-165] [b]	171 [169-175] [b]	**<0,001 [bb]**
Vücut ağırlığı (kg)	70 [62-80] [b]	83 [75-89,75] [b]	**<0,001 [bb]**
VKİ (kg/m^2)	26,60 [23,67-31] [b]	27,70 [25,70-29,40] [b]	0,224 [bb]

[a] Ortalama±Standart Sapma, [b] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [aa] Independent T test, [bb] Mann-Whitney U Test

Cinsiyete göre Tip 2 DM hastalarının yaş ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-5).

Cinsiyete göre Tip 2 DM hastalarının boy ve vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (**p<0,001, p<0,001**) (Tablo-5).

Tablo 6: Tip 2 DM hastalarının biyokimyasal parametreleri

	Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları (n=210)
Glukoz (mg/dl)	147 [124-216,25] [a]
HbA1c (%)	7,70 [6,77-9,22] [a]
Üre (mg/dl)	30 [26-34] [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,81 [0,70-0,90] [a]
e-GFR (ml/dk/1,73 m2)	95 [80,45-110,25] [a]
Albümin (gr/dl)	4,40 [4,20-4,60] [a]
Kalsiyum (mg/dl)	9,53 [9,30-9,77] [a]
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9,20±0,37 [b]
Magnezyum (mg/dl)	1,90±0,18 [b]
Fosfor (mg/dl)	3,30 [3,00-3,75] [a]
TSH (mIU/L)	1,68 [1,13-2,30] [a]
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	11,85 [8,89-15,92] [a]
D vitamini durumu	
D vitamini eksikliği	79 (%37,6)
D vitamini yetmezliği	110 (%52,4)
D vitamini düzeyi yeterli	21 (%10)
Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı (mg/gr kreatinin)	49,10 [11,77-359,00] [a]
AAO derecesi	
Normoalbüminüri	80 (%38,1)
Mikroalbüminüri	70 (%33,3)
Makroalbüminüri	60 (%28,6)

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki hastaların ortanca glukoz düzeyi 147 [124-216,25] mg/dl, ortanca HbA1c düzeyi % 7,70 [6,77-9,22], ortanca üre düzeyi 30 [26-34] mg/dl, ortanca kreatinin düzeyi 0,81 [0,70-0,90] mg/dl, ortanca e-GFR düzeyi 95 [80,45-110,25] ml/dk/1,73 m2 , ortanca albümin düzeyi 4,40 [4,20-4,60] g/dl, ortanca kalsiyum düzeyi 9,53 [9,30-9,77] mg/dl, ortalama düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 9,20±0,37] mg/dl, ortalama magnezyum düzeyi 1,90±0,18 mg/dl, ortanca fosfor düzeyi 3,30 [3,00-3,75] mg/dl, ortanca TSH düzeyi 1,68 [1,13-2,30] mIU/L, ortanca 25(OH) vitamin D düzeyi 11,85 [8,89-15,92] ng/ml, ortanca spot idrarda albümin atılım oranı düzeyi 49,10 [11,77-359,00] mg/g kreatinin olarak saptandı. Çalışmadaki hastaların

79’unda D vitamini eksikliği ve 110’unda D vitamini yetmezliği saptanmışken 21’inde D vitamini yeterli düzeyde saptandı. Çalışmadaki hastalardan 80’i normoalbüminrili, 70’i mikroalbüminürili ve 60’ı makroalbüminürili hastalardan oluşmaktadır. (Tablo-6).

Tablo 7: Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın Tip 2 DM Hastalar (n=82)	**Erkek Tip 2 DM Hastalar (n=128)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	148 [119,75-205,75] [a]	145,50 [127,25-227,50] [a]	0,685 [aa]
HbA1c (%)	7,60 [6,60-9,00] [a]	7,80 [6,82-9,65] [a]	0,463 [aa]
Üre (mg/dl)	27,96±6,69 [b]	31,48±6,04 [b]	**<0,001 [bb]**
Kreatinin (mg/dl)	0,71±0,13 [b]	0,88±0,14 [b]	**<0,001 [bb]**
e-GFR (ml/dk/1,73 m2)	93,50 [76-112] [a]	98,14±18,59 [b]	0,148 [aa]
Albümin (gr/dl)	4,30 [4,20-4,52] [a]	4,40 [4,20-4,60] [a]	**0,031 [aa]**
Kalsiyum (mg/dl)	9,53±0,40 [b]	9,51±0,36 [b]	0,759 [bb]
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9,24±0,36 [b]	9,17±0,38 [b]	0,199 [bb]
Magnezyum (mg/dl)	1,89±0,17 [b]	1,90±0,18 [b]	0,779 [bb]
Fosfor (mg/dl)	3,48±0,48 [b]	3,20 [3,00-3,69] [a]	**0,015 [aa]**
TSH (mI/L)	1,90 [1,30-2,80] [a]	1,51 [1,11-2,06] [a]	**0,011 [aa]**
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	10 [8,47-16,20] [a]	12,40 [9,05-15,60] [a]	0,176 [aa]
D vitamini durumu			
D vitamini eksikliği	40 (%48,8)	39 (%30,5)	
D vitamini yetmezliği	30 (%36,6)	80 (%62,5)	**0,001 cc**
D vitamini düzeyi yeterli	12 (%14,6)	9 (%7)	
Spot İdrarda Albümi Atılım Oranı (mg/gr kreatinin)	58,48 [13,75-355,75] [a]	43,87 [9,88-361,00] [a]	0,475 [aa]
AAO derecesi			
Normoalbüminüri	30 (%36,6)	50 (%39,1)	0,937 [cc]
Mikroalbüminüri	28 (%34,1)	42 (%32,8)	
Makroalbüminüri	24 (%29,3)	36 (%28,1)	

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma, [aa] Mann-Whitney U Test, [bb] Independent T test, [cc] Chi-Square Test

Cinsiyete göre Tip 2 DM hastalarının glukoz, HbA1c, e-GFR, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, 25(OH) vitamin D ve spot idrarda albümin atılım oranları

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). Cinsiyete göre Tip 2 DM hastaların albümin atılım oranı derecelerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.937) (Tablo-7).

Cinsiyete göre Tip 2 DM hastalarının üre, kreatinin ve albümin düzeyleri erkek hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p<0,001, p=0,031**) (Tablo-7).

Cinsiyete göre Tip 2 DM hastaların fosfor ve TSH düzeyleri kadın hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,015, p=0,011**) (Tablo-7).

Çalışmadaki kadın hastaların 40'ında D vitamini eksikliği ve 30'unda D vitamini yetmezliği saptanmışken, 12'sinde D vitamini yeterli düzeyde saptandı. Çalışmadaki erkek hastaların 39'unda D vitamini eksikliği ve 80'inde D vitamini yetmezliği saptanmışken 9'unda D vitamini yeterli düzeyde saptandı. Cinsiyete göre D vitaminleri durumlarında anlamlı fark saptandı **(p=0,001)** Kadınlarda D vitamini eksikliği en yüksek oranda iken, erkeklerde D vitamini yetmezliği en yüksek oranda saptandı (Tablo-7).

Tablo 8: Çalışmadaki Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının demografik özellikleri

	Normoalbüminürili Tip 2 DM hastaları (n=80)
Yaş (yıl)	52,88 ± 9,27 (34-70) [a]
Cinsiyet n,%	
Kadın	30 (%37,5)
Erkek	50 (% 62,5)
Yeni tanı DM	30 (%37,5)
Diyabet süresi (yıl)	1 [0-24] [b]
Diyabet süresi (yıl) (yeni tanı DM'ler çıkarıldığında)	3,50 [0,25-24] [b]
Boy (cm)	168,76 ± 9,45 [c]
Kilo (kg)	81,05 ± 13,32 [c]
VKİ (kg/m^2)	28,08 ±3,49 [c]

[a] Ortalama±Standart Sapma (min-maks), [b] Ortanca [min-maks], Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının yaşları 34 ile 70 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 52,88 ± 9,27 yıldır. Hastaların %37,5'i (n=30) kadın, %62,5'i (n=50) erkekti. Çalışmadaki normoalbüminrüli Tip 2 DM hastalarının 30'u (%37,5) yeni tanı konulmuş Tip 2 DM hastasıdır. Yeni tanı Tip 2 DM hastaları dahil edildiğinde hastaların diyabet süresi 0 ile 24 yıl arasında değişmekte olup ortanca diyabet süresi 1 yıldır. Yeni tanı Tip 2 DM hastaları çıkarıldığında ise hastaların diyabet süreleri 3 ay ile 24 yıl arasında değişmekte olup ortanca diyabet süresi 3,50 yıldır (Tablo-8). Hastaların ortalama boyu 168,76 ± 9,45 cm, ortalama ağırlığı 81,05 ± 13,32 kilogramdır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi ise 28,08 ±3,49 kg/m^2 olarak saptandı (Tablo-8).

Tablo 9: Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının antidiyabet ilaçları

	Normoalbüminrüli Tip 2 DM hastaları (n=80)
İlaç kullanmıyor	28 (%35)
Metformin	48 (% 60)
İnsülin	13 (% 16,3)
DPP4 inhibitörü	13 (% 16,3)
SGLT-2 inhibitörü	17 (% 21,3)
Sülfonilüre	6 (% 7,5)
Pioglitazon	1 (% 1,3)

Çalışmadaki normoalbüminrüli Tip 2 DM hastalarının 28'i diyabet tedavisine yönelik ilaç kullanmıyordu. Hastaların 48'i metformin, 13'ü insülin, 13'ü DPP4 inhibitörü, 17'si SGLT-2 inhibitörü, 6'sı sülfonilüre ve 1'i pioglitazon kullanıyordu (Tablo-9).

Tablo 10: Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının biyokimyasal parametreleri

	Normoalbüminürili Tip 2 DM hastaları (n=80)
Glukoz (mg/dl)	136,50 [114-182,25] [a]
HbA1c (%)	7,20 [6,52-8,37] [a]
Üre (mg/dl)	29,36±5,93 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,79±0,16 [b]
e-GFR (ml/dk/1,73 m2)	101,82±19,83 [b]
Albümin (gr/dl)	4,50 [4,30-4,70] [a]
Kalsiyum (mg/dl)	9,54±0,33 [b]
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9,11±0,36 [b]
Magnezyum (mg/dl)	1,97±0,19 [b]
Fosfor (mg/dl)	3,47±0,50 [b]
TSH (mI/L)	1,51 [1,10-2,44] [a]
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	15,71±6,46 [b]
D vitamini durumu	
D vitamini eksikliği	17 (%21,3)
D vitamini yetmezliği	45 (%56,3)
D vitamini düzeyi yeterli	18 (%22,5)
Spot İdrarda AAO (mg/gr kreatinin)	8,48 [5,13-14,60] [a]

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki normoalbüminürili hastaların ortanca glukoz düzeyi 136,50 [114-182,25] mg/dl, ortanca HbA1c düzeyi % 7,20 [6,52-8,37], ortalama üre düzeyi 29,36±5,93 mg/dl, ortalama kreatinin düzeyi 0,79±0,16 mg/dl, ortalama e-GFR düzeyi 101,82±19,83 ml/dk/1,73 m2 ,ortanca albümin düzeyi 4,50 [4,30-4,70] g/dl, ortalama kalsiyum düzeyi 9,54±0,33 mg/dl, ortalama düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 9,11±0,36 mg/dl, ortalama magnezyum düzeyi 1,97±0,19 mg/dl, ortalama fosfor düzeyi 3,47±0,50 mg/dl, ortanca TSH düzeyi 1,51 [1,10-2,44] mI/L, ortalama 25(OH) vitamin D düzeyi 15,71±6,46ng/ml ortanca spot idrarda albümin atılım oranı düzeyi 8,48 [5,13-14,60] mg/g kreatinin olarak saptandı (Tablo-10).

Çalışmadaki albüminürisi olmayan hastaların 17'sinde D vitamini eksikliği ve 45'inde D vitamini yetmezliği saptanmışken 18'inde D vitamini yeterli düzeyde saptandı (Tablo-10).

Tablo 11: Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Normoalbüminürili Kadın Tip 2 DM Hastalar (n=30)	**Normoalbüminürili Erkek Tip 2 DM Hastalar (n=50)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	134,50 [107,75-156,50] [a]	137 [114,75-186] [a]	0,415 [aa]
HbA1c (%)	7 [6,50-8,15] [a]	7,50 [6,77-8,42] [a]	0,165 [aa]
Üre (mg/dl)	27,83±7,50 [b]	30,28±4,60 [b]	0,114 [bb]
Kreatinin (mg/dl)	0,67±0,13 [b]	0,86±0,12 [b]	**<0,001 [bb]**
e-GFR(ml/dk/1,73 m2)	103±23,24 [b]	101,12±17,68 [b]	0,684 [bb]
Albümin (gr/dl)	4,40 [4,30-4,60] [a]	4,50 [4,40-4,70] [a]	0,063 [aa]
Kalsiyum (mg/dl)	9,58±0,40 [b]	9,52±0,29 [b]	0,479 [bb]
D. Kalsiyum (mg/dl)	9,18±0,39 [b]	9,07±0,34 [b]	0,186 [bb]
Magnezyum (mg/dl)	1,97±0,15 [b]	1,96±0,21 [b]	0,883 [bb]
Fosfor (mg/dl)	3,43±0,53 [b]	3,49±0,49 [b]	0,633 [bb]
TSH (mIU/L)	1,89 [1,47-3,32] [a]	1,32 [0,90-2,00] [a]	**0,004 [aa]**
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	16,90±8,37 [b]	14,99±4,94 [b]	0,264 [bb]
D vitamini durumu **D vitamini eksikliği** **D vitamini yetmezliği** **D vitamini düzeyi yeterli**	 10 (%33,3) 9 (%30) 11 (%36,7)	 7 (%14) 36 (%72) 7 (%14)	**0,001 cc**
Spot İdrarda Albümi Atılım Oranı (mg/gr kreatinin)	10,19 [6,63-14,87] [a]	8,44 [4,98-12,42] [a]	0,245 [aa]

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma, [aa] Mann-Whitney U Test, [bb] Independent T test, [cc] Chi-Square Test

Normoalbüminrüli Tip 2 DM hastalarında cinsiyete göre glukoz, HbA1c, üre, e-GFR, albümin, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, fosfor, 25(OH) vitamin D ve spot idrarda albümin atılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-11).

Normoalbüminürilli Tip 2 DM hastalarında kreatinin düzeyleri erkek hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**) (Tablo-11).

Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarında TSH düzeyleri kadın hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,004**) (Tablo-11).

Çalışmadaki normoalbüminürili kadın hastaların 10'unda D vitamini eksikliği ve 9'unda D vitamini yetmezliği saptanmışken 11'inde D vitamini yeterli düzeyde saptandı. Çalışmadaki normoalbüminürili erkek hastaların 7'sinde D vitamini eksikliği ve 36'sında D vitamini yetmezliği saptanmışken 7'sinde D vitamini yeterli düzeyde saptandı. Albüminüri olmayan hastalarda Cinsiyete göre D vitaminleri durumlarında anlamlı fark saptandı (p=0,001) Normoalbüminürili kadın hastalarda en yüksek oranda D vitamini eksikliği en yüksek oranda iken normoalbümiürili erkek hastalarda D vitamini yetmezliği en yüksek oranda saptandı (Tablo-11).

Tablo 12: Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının demografik özellikleri

	Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=70)
Yaş (yıl)	55,69±9,18 (33-78) [a]
Cinsiyet $_{n,\%}$	
Kadın	28 (%40)
Erkek	42 (% 60)
Yeni tanı DM	17 (%24,3)
Diyabet süresi (yıl)	4 [0-20] [b]
Diyabet süresi (yıl) (yeni tanı DM'ler çıkarıldığında)	5 [0,50-20] [b]
Boy (cm)	168,11 ± 6,73 [c]
Kilo (kg)	77,70±11,89 [c]
VKİ (kg/m^2)	27,33±3,52 [c]

[a] Ortalama±Standart Sapma (min-maks), [b] Ortanca [min-maks], [c] Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının yaşları 33 ile 78 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 55,69±9,18 yıldır. Hastaların %40'ı (n=28) kadın, %60'ı (n=42) erkekti. Çalışmadaki mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının 17'si (%24,3) yeni tanı konulmuş Tip 2 DM hastasıdır. Yeni tanı Tip 2 DM hastaları dahil edildiğinde hastaların diyabet süresi 0 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortanca diyabet süresi 4 yıldır. Yeni tanı Tip 2 DM hastaları çıkarıldığında ise hastaların diyabet süreleri 6 ay ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortanca diyabet süresi 5 yıldır. Hastaların ortalama boyu 168,11 ± 6,73 cm, ortalama ağırlığı 77,70±11,89 kilogramdır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi ise 27,33±3,52 kg/m^2 olarak saptandı (Tablo-12).

Tablo 13: Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının antidiyabet ilaçları

	Mikroalbüminürisi olan Tip2DM hastaları (n=70)
İlaç kullanmıyor	21 (%30)
Metformin	44 (% 62,9)
İnsülin	19 (% 27,1)
DPP4 inhibitörü	18 (%25,7)
SGLT-2 inhibitörü	11 (% 15,7)
Sülfonilüre	6 (% 8,6)
Pioglitazon	1 (% 1,4)

Çalışmadaki mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının 21'i diyabet tedavisine yönelik ilaç kullanmıyordu. Hastaların 44'ü metformin, 19'u insülin, 18'i DPP4 inhibitörü, 11'i SGLT-2 inhibitörü, 6'sı sülfonilüre ve 1'i pioglitazon kullanıyordu (Tablo-13).

Tablo 14: Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının biyokimyasal parametreleri

	Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=70)
Glukoz (mg/dl)	163,50 [132,75-240] [a]
HbA1c (%)	8,15 [6,87-10,82] [a]
Üre (mg/dl)	30,93±6,73 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,82±0,15 [b]
e-GFR (ml/dk/1,73 m2)	95,50±21,76 [b]
Albümin (gr/dl)	4,41±0,29 [b]
Kalsiyum (mg/dl)	9,53±0,38 [b]
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9,20±0,34 [b]
Magnezyum (mg/dl)	1,85±0,16 [b]
Fosfor (mg/dl)	3,30 [3,00-3,70] [a]
TSH (mIU/L)	1,80 [1,32-2,42] [a]
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	12,21±4,23 [b]
D vitamini durumu	
D vitamini eksikliği	23 (%32,9)
D vitamini yetmezliği	44 (%62,9)
D vitamini düzeyi yeterli	3 (%4,3)
Spot İdrarda AAO (mg/gr kreatinin)	64 [42,32-125,00] [a]

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının ortanca glukoz düzeyi 163,50 [132,75-240] mg/dl, ortanca HbA1c düzeyi % 8,15 [6,87-10,82], ortalama üre düzeyi 30,93±6,73 mg/dl, ortalama kreatinin düzeyi 0,82±0,15 mg/dl, ortalama e-GFR düzeyi 95,50±21,76 ml/dk/1,73 m2 , ortalama albümin düzeyi 4,41±0,29 g/dl, ortalama kalsiyum düzeyi 9,53±0,38 mg/dl, ortalama düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 9,20±0,34 mg/dl, ortalama magnezyum düzeyi 1,85±0,16 mg/dl, ortanca fosfor düzeyi 3,30 [3,00-3,70] mg/dl, ortanca TSH düzeyi 1,80 [1,32-2,42] mIU/L, ortalama 25(OH) vitamin D düzeyi 12,21±4,23 ng/ml, ortanca spot idrarda albümin atılım oranı düzeyi 64 [42,32-125,00] mg/g kreatinin olarak saptandı (Tablo-14).

Çalışmadaki mikroalbüminürisi olan hastaların 23'ünde D vitamini eksikliği ve 44'ünde D vitamini yetmezliği saptanmışken 3'ünde D vitamini yeterli düzeyde saptandı (Tablo-14).

Tablo 15: Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Mikroalbüminürisi olan Kadın Tip 2 DM Hastalar (n=28)	**Mikroalbüminürisi olan Erkek Tip 2 DM Hastalar (n=42)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	182,50 [144-243] [a]	140,50 [131-240] [a]	0,185 [aa]
HbA1c (%)	8,55 [7,60-11,27] [a]	7,80 [6,67-10,42] [a]	0,159 [aa]
Üre (mg/dl)	29,93±6,63 [b]	31,60±6,79 [b]	0,314 [bb]
Kreatinin (mg/dl)	0,74±0,14 [b]	0,87±0,14 [b]	**0,001 [bb]**
e-GFR (ml/dk/1,73 m2)	85,50 [70-103,50] [a]	99,25±19,87 [b]	0,081 [aa]
Albümin (gr/dl)	4,36±0,29 [b]	4,43±0,29 [b]	0,328 [bb]
Kalsiyum (mg/dl)	9,52±0,40 [b]	9,54±0,37 [b]	0,901 [bb]
D. Kalsiyum (mg/dl)	9,21±0,30 [b]	9,20±0,36 [b]	0,850 [bb]
Magnezyum (mg/dl)	1,83±0,15 [b]	1,86±0,16 [b]	0,539 [bb]
Fosfor (mg/dl)	3,54±0,46 [b]	3,10 [3,00-3,40] [a]	**0,003 [aa]**
TSH (mIU/L)	2,11 [1,37-3,02] [a]	1,64 [1,25-2,32] [a]	0,170 [aa]
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	11,48±3,94 [b]	12,70±4,40 [b]	0,238 [bb]
D vitamini durumu **D vitamini eksikliği** **D vitamini yetmezliği** **D vitamini düzeyi yeterli**	 11 (%39,3) 16 (%57,1) 1 (%3,67)	 12 (%28,6) 28 (%66,7) 2 (%4,8)	 **0,644 cc**
Spot İdrarda Albümi Atılım Oranı (mg/gr kreatinin)	70,50 [46,08-145,50] [a]	61,50 [38-111,50] [a]	0,161 [aa]

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma, [aa] Mann-Whitney U Test, [bb] Independent T test, [cc] Chi-Square Test

Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarında cinsiyete göre glukoz, HbA1c, üre, e-GFR, albümin, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, TSH, 25(OH) vitamin D ve spot idrarda albümin atılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-15).

Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarında kreatinin düzeyleri erkek hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001**) (Tablo-15).

Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarında fosfor düzeyleri kadın hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,003**) (Tablo-15).

Çalışmadaki mikroalbüminürisi olan kadın hastaların 11'inde D vitamini eksikliği ve 16'sında D vitamini yetmezliği saptanmışken 1'inde D vitamini yeterli düzeyde saptandı. Çalışmadaki mikroalbüminürisi olan erkek hastaların 12'sinde D vitamini eksikliği ve 28'inde D vitamini yetmezliği saptanmışken 2'sinde D vitamini yeterli düzeyde saptandı. mikroalbüminürisi olan hastalarda cinsiyete göre D vitaminleri durumlarında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-15).

Tablo 16: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının demografik özellikleri

	Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=60)
Yaş (yıl)	52,70±7,84 (40-77) [a]
Cinsiyet $_{n,\%}$	
Kadın	24 (%40)
Erkek	36 (% 60)
Yeni tanı DM	10 (%16,7)
Diyabet süresi (yıl)	4 [0-20] [b]
Diyabet süresi (yıl) (yeni tanı DM'ler çıkarıldığında)	5 [0,50-20] [b]
Boy (cm)	167,75±5,68 [c]
Kilo (kg)	75,82±11,52 [c]
VKİ (kg/m^2)	26,69±3,13 [c]

[a] Ortalama±Standart Sapma (min-maks), [b] Ortanca [min-maks], [c] Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının yaşları 40 ile 77 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 52,70±7,84 yıldır. Hastaların %40'ı (n=24) kadın, %60'ı (n=36) erkekti. Çalışmadaki makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının 10'u (%16,7) yeni tanı konulmuş Tip 2 DM hastasıdır. Yeni tanı Tip 2 DM hastaları dahil edildiğinde hastaların diyabet süresi 0 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortanca diyabet süresi 4 yıldır. Yeni tanı Tip 2 DM hastaları çıkarıldığında ise hastaların diyabet süreleri 6 ay ile 20 yıl arasında değişmekte olup

ortanca diyabet süresi 5 yıldır. Hastaların ortalama boyu 167,75±5,68 cm, ortalama ağırlığı 75,82±11,52 kilogramdır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi ise 26,69±3,13 kg/m^2 olarak saptandı (Tablo-16).

Tablo 17: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının antidiyabet ilaçları

	Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=60)
İlaç kullanmıyor	9 (%15)
Metformin	42 (%70)
İnsülin	17 (%28,3)
DPP4 inhibitörü	15 (%25)
SGLT-2 inhibitörü	11 (%18,3)
Sülfonilüre	11 (%18,3)
Pioglitazon	1 (% 1,7)

Çalışmadaki makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının 9'u diyabet tedavisine yönelik ilaç kullanmıyordu. Hastaların 42'si metformin, 17'si insülin, 15'i DPP4 inhibitörü, 11'i SGLT-2 inhibitörü, 11'i sülfonilüre ve 1'i pioglitazon kullanıyordu (Tablo-17).

Tablo 18: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının biyokimyasal parametreleri

	Makroalbüminürisi olan Tip2DM hastaları (n=60)
Glukoz (mg/dl)	169,50 [133-222,25] [a]
HbA1c (%)	7,95 [7,02-9,15] [a]
Üre (mg/dl)	30,15±6,99 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,83 [0,75-0,92] [a]
e-GFR (ml/dk/1,73 m2)	91,66±17,39 [b]
Albümin (gr/dl)	4,25±0,29 [b]
Kalsiyum (mg/dl)	9,47±0,41 [b]
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9,30±0,40 [b]
Magnezyum (mg/dl)	1,86±0,15 [b]
Fosfor (mg/dl)	3,20 [3,00-3,69] [a]
TSH (mIU/L)	1,57 [1,13-2,09] [a]
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	9,24±3,26 [b]
D vitamini durumu **D vitamini eksikliği** **D vitamini yetmezliği** **D vitamini düzeyi yeterli**	 39 (%65) 21 (%35) 0 (%0)
Spot İdrarda AAO (mg/gr kreatinin)	481,50 [380,25-697] [a]

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının ortanca glukoz düzeyi 169,50 [133-222,25] mg/dl, ortanca HbA1c düzeyi % 7,95 [7,02-9,15], ortalama üre düzeyi 30,15±6,99 mg/dl, ortanca kreatinin düzeyi 0,83 [0,75-0,92] mg/dl, ortalama e-GFR düzeyi 91,66±17,39 ml/dk/1,73 m2 ,ortalama albümin düzeyi 4,25±0,29 g/dl, ortalama kalsiyum düzeyi 9,47±0,41 mg/dl, ortalama düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 9,30±0,40 mg/dl, ortalama magnezyum düzeyi 1,86±0,15 mg/dl, ortanca fosfor düzeyi 3,20 [3,00-3,69] mg/dl, ortanca TSH düzeyi 1,57 [1,13-2,09] mIU/L, ortalama 25(OH) vitamin D düzeyi 9,24±3,26 ng/ml, ortanca spot idrarda albümin atılım oranı düzeyi 481,50 [380,25-697] mg/g kreatinin olarak saptandı (Tablo-18).

Çalışmadaki makroalbüminürisi olan hastaların 39'unda D vitamini eksikliği ve 21'inde D vitamini yetmezliği saptandı. Makroalbüminürisi olan hastalarda D vitamini yeterli düzeyde olan hasta saptanmadı (Tablo-18).

Tablo 19: Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Makroalbüminürisi olan Kadın Tip 2 DM Hastalar (n=24)	**Makroalbüminürisi olan Erkek Tip 2 DM Hastalar (n=36)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	151,50 [120,50-198,75] [a]	181,50 [134,25-249] [a]	0,177 [aa]
HbA1c (%)	7,50 [6,50-8,57] [a]	8,35 [7,60-9,77] [a]	0,057 [aa]
Üre (mg/dl)	25,83±5,05 [b]	33,03±6,66 [b]	**<0,001 [bb]**
Kreatinin (mg/dl)	0,75±0,13 [b]	0,89 [0,80-1,09] [a]	**<0,001 [aa]**
e-GFR (ml/dk/1,73 m2)	90,10±17,33 [b]	92,70±17,60 [b]	0,575 [bb]
Albümin (gr/dl)	4,21±0,28 [b]	4,28±0,30 [b]	0,357 [bb]
Kalsiyum (mg/dl)	9,47±0,41 [b]	9,47±0,42 [b]	0,988 [bb]
D. Kalsiyum (mg/dl)	9,33±0,38 [b]	9,27±0,41 [b]	0,574 [bb]
Magnezyum (mg/dl)	1,86±0,17 [b]	1,86±0,14 [b]	0,908 [bb]
Fosfor (mg/dl)	3,30 [3,10-3,85] [a]	3,10 [2,90-3,66] [a]	**0,025 [aa]**
TSH (mIU/L)	1,51 [1,00-2,59] [a]	1,57 [1,30-1,90] [a]	0,723 [aa]
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	8,43±2,92 [b]	9,78±3,39 [b]	0,116 [bb]
D vitamini durumu **D vitamini eksikliği** **D vitamini yetmezliği** **D vitamini düzeyi yeterli**	 19 (%79,2) 5 (%20,8) 0 (%0)	 20 (%55,6) 16 (%44,4) 0 (%0)	**0,060 cc**
Spot İdrarda Albümi Atılım Oranı (mg/gr kreatinin)	458,50 [384,50-639] [a]	505,56 [376,25-722,50] [a]	0,390 [aa]

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma, [aa] Mann-Whitney U Test, [bb] Independent T test, [cc] Chi-Square Test

Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarında cinsiyete göre glukoz, HbA1c, e-GFR, albümin, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, TSH, 25(OH) vitamin D ve spot idrarda albümin atılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-19).

Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarında üre ve kreatinin düzeyleri erkek hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p<0,001**) (Tablo-19).

Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarında fosfor düzeyleri kadın hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,025**) (Tablo-19).

Çalışmadaki makroalbüminürisi olan kadın hastaların 19'unda D vitamini eksikliği ve 5'inde D vitamini yetmezliği saptanmışken D vitamini yeterli düzeyde olan hasta saptanmadı. Çalışmadaki makroalbüminürisi olan erkek hastaların 20'sinde D vitamini eksikliği ve 16'sında D vitamini yetmezliği saptanmışken D vitamini yeterli düzeyde olan hasta saptanmadı. Makroalbüminürisi olan hastalarda cinsiyete göre D vitaminleri durumlarında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-19).

Tablo 20: Tip 2 DM hastalarının albüminüri derecesine göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Normoalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=80)	**Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=70)**	**Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=60)**	**p**
Yaş (yıl)	52,88 ± 9,27 [a]	55,69±9,18 [a]	52,70±7,84 [a]	p=0,086 [c]
Cinsiyet [n,%]				
Kadın	30 (%37,5)	28 (%40)	24 (%40)	p=0,937 [d]
Erkek	50 (% 62,5)	42 (% 60)	36 (% 60)	
Yeni tanı DM	30 (%37,5) [m]	17 (%24,3)	10 (%16,7) [m]	**p=0,019 [d]**
Diyabet süresi (yıl)	1 [0-5] [b,k,l]	4 [0,37-6] [b,k]	4 [2-6,75] [b,l]	**p=0,012 [e] pk=0,036 pl=0,004**
Diyabet süresi (yıl) (yeni tanı DM'ler çıkarıldığında)	3,50 [1-8] [b]	5 [2,50-7,50] [b]	5 [3-7] [b]	p=0,391 [e]
Boy (cm)	168,76 ± 9,45 [a]	168,11 ± 6,73 [a]	167,75±5,68 [a]	p=0,727 [c]
Kilo (kg)	81,05 ± 13,32 [a,k]	77,70±11,89 [a]	75,82±11,52 [a,k]	**p=0,040 [c] pk=0,037**
VKİ (kg/m^2)	28,08 ±3,49 [a]	27,33±3,52 [a]	26,69±3,13 [a]	p=0,057 [c]

[a] Ortalama±Standart Sapma, [b] Ortanca [Çeyrekler arası fark], [c] ANOVA test, [d] Chi-Square Test, [e] Kruskal-Wallis Test, m: Adjusted Residuals teste dayalı istatistiksel farkı gösteren harf. k, l: Mann-Whitney U test and Tukey's HSD testlerine dayalı istatistiksel farkı gösteren harfler

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, boy, vücut kitle indeksi ve yeni tanı almış hastalar çıkarıldığında diyabet sürelerinde anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo-20).

Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarında yeni tanı DM hasta sayısı, makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarına göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Yeni tanı DM hastasında normoalbüminürili Tip 2 DM hastaları ile mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları arasında anlamlı bir fark yoktu. Yeni tanı DM hastasında mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hasta ile makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo-20).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri derecelerine göre değerlendirildiğinde diyabet sürelerinde anlamlı farklılık saptandı (**p=0,012**). Normoalbümürili Tip 2 DM hastalarının diyabet süreleri, mikroalbüminürisi ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarına göre daha kısa olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,036, p=0,004**). Mikroalbüminürisi ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının diyabet süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-20).

Tablo 21: Tip 2 DM hastalarının albüminüri derecesine göre antidiyabet ilaçlarının karşılaştırılması

	Normoalbüminüri Tip 2 DM hastaları (n=80)	**Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=70)**	**Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=60)**	**p**
İlaç kullanmıyor	28 (%35) [m]	21 (%30)	9 (%15) [m]	**0,028 [a]**
Metformin	48 (% 60)	44 (% 62,9)	42 (%70)	0,466 [a]
İnsülin	13 (% 16,3)	19 (% 27,1)	17 (%28,3)	0,161 [a]
DPP4 inh.	13 (% 16,3)	18 (%25,7)	15 (%25)	0,297 [a]
SGLT-2 inh.	17 (% 21,3)	11 (% 15,7)	11 (%18,3)	0,684 [a]
Sülfonilüre	6 (% 7,5)	6 (% 8,6)	11 (%18,3)	0,094 [a]
Pioglitazon	1 (% 1,3)	1 (% 1,4)	1 (% 1,7)	0,979 [a]

[a] Chi-Square Test, m: Adjusted Residuals teste dayalı istatistiksel farkı gösteren harf.

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde metformin, inslin, DPP4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü,

sülfonilüre ve pioglitazon kullanımları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-21).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde, antidiyabetik ilaç kullanmayan hasta oranlarında anlamlı bir fark saptandı. Antidiyabetik ilaç kullanmayan hasta sayısı normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarında, makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hasta sayılarına göre daha yüksek oranda saptandı **(p=0,028)** (Tablo-21).

Tablo 22: Tip 2 DM hastalarının albüminüri derecesine göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Normoalbüminürili Tip 2 DM hastaları (n=80)	**Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=70)**	**Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaları (n=60)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	136,50 [114-182,25] [a,k,l]	163,50 [132,75-240] [a,k]	169,50 [133-222,25] [a,l]	**p=0,001 [aa] pk=0,001 pl=0,003**
HbA1c (%)	7,20 [6,52-8,37] [a,k,l]	8,15 [6,87-10,82] [a,k]	7,95 [7,02-9,15] [a,l]	**p=0,003 [aa] pk=0,002 pl=0,015**
Üre (mg/dl)	29,36±5,93 [b]	30,93±6,73 [b]	30,15±6,99 [b]	p=0,342 [bb]
Kreatinin (mg/dl)	0,79±0,16 [b]	0,82±0,15 [b]	0,83 [0,75-0,92] [a]	p=0,172 [aa]
e-GFR (ml/dk/1,73 m2)	101,82±19,83 [b,k]	95,50±21,76 [b]	91,66±17,39 [b,k]	**p=0,010 [bb] pk=0,009**
Albümin (gr/dl)	4,50 [4,30-4,70] [a,k]	4,41±0,29 [b,l]	4,25±0,29 [b,k,l]	**p<0,001 [aa] pk<0,001 pl=0,005**
Kalsiyum (mg/dl)	9,54±0,33 [b]	9,53±0,38 [b]	9,47±0,41 [b]	p=0,477 [bb]
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9,11±0,36 [b,k]	9,20±0,34 [b]	9,30±0,40 [b,k]	**p=0,014 [bb] pk=0,010**
Magnezyum (mg/dl)	1,97±0,19 [b,k,l]	1,85±0,16 [b,k]	1,86±0,15 [b,l]	**p<0,001 [bb] pk<0,001 pl=0,001**
Fosfor (mg/dl)	3,47±0,50 [b]	3,30 [3,00-3,70] [a]	3,20 [3,00-3,69] [a]	p=0,148 [aa]
TSH (mIU/L)	1,51 [1,10-2,44] [a]	1,80 [1,32-2,42] [a]	1,57 [1,13-2,09] [a]	p=0,249 [aa]
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	15,71±6,46 b,k,l	12,21±4,23 b,k,m	9,24±3,26 b,l,m	**p<0,001 bb pk<0,001**

				pl<0,001 **pm=0,002**
D vit. durumu **D vit. eks.** **D vit. yet.** **D vit. yeterli**	 17 (%21,3) 45 (%56,3) 18 (%22,5)	 23 (%32,9) 44 (%62,9) 3 (%4,3)	 39 (%65) 21 (%35) 0 (%0)	**p<0,001** [cc]
Spot İdrarda AAO (mg/gr kreatinin)	8,48 [5,13-14,60] [a,k,l]	64 [42,32-125,00] [a,k,m]	481,50 [380,25-697] [a,l,m]	**p<0,001** [aa] **pk<0,001** **pl<0,001** **pm<0,001**

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortalama±Standart Sapma, [aa] Kruskal-Wallis Test, [bb] ANOVA Test, [cc] Chi-Square Test, k, l,m: Mann-Whitney U test and Tukey's HSD testlerine dayalı istatistiksel farkı gösteren harfler

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, TSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-22).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde glukoz düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,001**). Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının glukoz düzeyleri, mikroalbüminüri ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaların glukoz düzeylerine göre daha düşük saptandı (**p=0,001, p=0,003**) (Tablo-22).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,003**). Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının HbA1c düzeyleri, mikroalbüminüri ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaların HbA1c düzeylerine göre daha düşük saptandı (**p=0,002, p=0,015**) (Tablo-22).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde e-GFR değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,010**). Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının e-GFR değeri, makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaların e-GFR değerine göre daha yüksek saptandı (**p=0,009**) (Tablo-22).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde albümin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**). Makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaların albümin düzeyleri, normoalbüminüri ve

mikroalbüminüri olan Tip 2 DM hastaların albümin düzeylerine göre daha düşük saptandı (**p<0,001, p=0,005**) (Tablo-22).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,011**). Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri, makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaların düzeltilmiş kalsiyum düzeylerine göre daha düşük saptandı (**p=0,010**) (Tablo-22).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde magnezyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**). Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının magnezyum düzeyleri, mikroalbüminüri ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaların magnezyum düzeylerine göre daha yüksek saptandı (**p<0,001, p=0,001**) (Tablo-22).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde spot idrarda AAO arasında anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**). Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarında spot idrarda AAO, mikroalbüminüri ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarına göre daha düşük saptandı (**p<0,001, p<0,001**) (Tablo-21). Mikroalbüminüri olan Tip 2 DM hastalarında spot idrarda AAO, makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarına göre daha düşük saptandı (**p<0,001**) (Tablo-22).

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde 25(OH) vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarında 25(OH) vitamin D düzeyi, mikroalbüminüri ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarına göre daha yüksek saptandı (p<0,001, p<0,001) (Tablo-22). Mikroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarında 25(OH) vitamin D, makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarına göre daha yüksek saptandı (p=0,002) (Tablo-22).

Çalışmadaki normoalbüminürili hastaların 17'sinde D vitamini eksikliği ve 45'inde D vitamini yetmezliği saptanmışken 18'inde D vitamini yeterli düzeyde saptandı. Çalışmadaki mikroalbüminürisi olan hastaların 23'ünde D vitamini eksikliği ve 44'ünde D vitamini yetmezliği saptanmışken 3'ünde D vitamini yeterli düzeyde saptandı. Çalışmadaki makroalbüminürisi olan hastaların 39'unda D vitamini eksikliği ve 21'inde D vitamini yetmezliği saptandı. Makroalbüminürisi olan hastalarda D

vitamini yeterli düzeyde olan hasta saptanmadı (Tablo-22). Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri düzeylerine göre değerlendirildiğinde D vitamini durumlarında anlamlı bir fark saptandı (p<0,001).

Tablo 23: Tip 2 DM hastalarının Spot İdrarda AAO ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi

	r	**p**
Spot İdrarda AAO – Yaş	0,033	0,635
Spot İdrarda AAO – DM süresi	**0,222**	**0,001**
Spot İdrarda AAO – DM süresi (Yeni tanı DM'ler çıkarıldığında)	0,105	0,196
Spot İdrarda AAO – Boy	-0,135	0,051
Spot İdrarda AAO – Vücut ağırlığı	**-0,191**	**0,005**
Spot İdrarda AAO – VKİ	**-0,157**	**0,023**
Spot İdrarda AAO – Glukoz	**0,210**	**0,002**
Spot İdrarda AAO – HbA1c	**0,184**	**0,007**
Spot İdrarda AAO – Üre	0,026	0,705
Spot İdrarda AAO – Kreatinin	0,102	0,142
Spot İdrarda AAO – e-GFR	**-0,194**	**0,005**
Spot İdrarda AAO – Albümin	**-0,296**	**<0,001**
Spot İdrarda AAO – Kalsiyum	-0,063	0,367
Spot İdrarda AAO – Düzeltilmiş Kalsiyum	**0,187**	**0,007**
Spot İdrarda AAO – Magnezyum	**-0,265**	**<0,001**
Spot İdrarda AAO – Fosfor	-0,120	0,083
Spot İdrarda AAO – TSH	0,058	0,210

r: Spearman korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon

Tip 2 DM hastalarının Spot İdrarda AAO ile DM süresi, glukoz, HbA1c ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı (**p=0,001, p=0,002, p=0,007, p=0,007**) (Tablo-23).

Tip 2 DM hastalarının Spot İdrarda AAO ile vücut ağırlığı, VKİ, e-GFR, albümin ve magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon saptandı (**p=0,005, p=0,023, p=0,005, p<0,001, p<0,001**) (Tablo-23).

Tip 2 DM hastalarının Spot İdrarda AAO ile yaş, DM süresi (Yeni tanı DM'ler çıkarıldığında), üre, kreatinin ve TSH düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05) değildir (Tablo-23).

Tip 2 DM hastalarının Spot İdrarda AAO ile boy, kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05) değildir (Tablo-23).

Tablo 24: Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi

	r	**p**
25(OH) Vitamin D – Yaş	0,092	0,183
25(OH) Vitamin D – DM süresi	**-0,189**	**0,006**
25(OH) Vitamin D – DM süresi (Yeni tanı DM'ler çıkarıldığında)	-0,083	0,310
25(OH) Vitamin D – Boy	0,105	0,131
25(OH) Vitamin D – Vücut ağırlığı	0,043	0,537
25(OH) Vitamin D – VKİ	-0,031	0,656
25(OH) Vitamin D – Glukoz	**-0,201**	**0,003**
25(OH) Vitamin D – HbA1c	-0,124	0,072
25(OH) Vitamin D – Üre	0,031	0,651
25(OH) Vitamin D – Kreatinin	0,092	0,183
25(OH) Vitamin D – e-GFR	-0,033	0,633
25(OH) Vitamin D – Albümin	**0,266**	**<0,001**
25(OH) Vitamin D – Kalsiyum	0,073	0,292
25(OH) Vitamin D – Düz. Kalsiyum	**-0,136**	**0,049**
25(OH) Vitamin D – Magnezyum	**0,226**	**0,001**
25(OH) Vitamin D – Fosfor	0,110	0,111
25(OH) Vitamin D – TSH	0,074	0,288
25(OH) Vitamin D – Spot İdrarda AAO	**-0,425**	**<0,001**

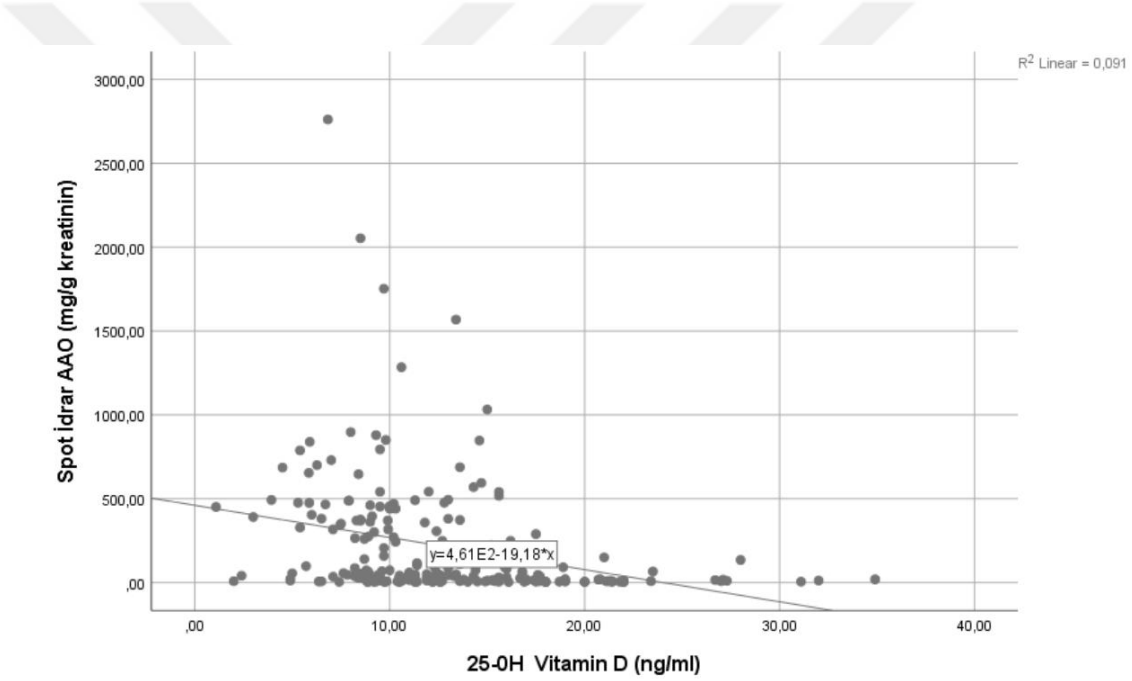
r: Spearman korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon

Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile albümin ve magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı (**p<0,001, p=0,001**) (Tablo-24).

Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile DM süresi, glukoz, düzeltilmiş kalsiyum ve Spot İdrarda AAO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon saptandı (**p=0,006, p=0,003, p=0,049, p<0,001**) (Tablo-24).

Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile yaş, boy, vücut ağırlığı, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve TSH düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanması rağmen istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05) değildir (Tablo-24).

Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile DM süresi (Yeni tanı DM'ler çıkarıldığında), VKİ, HbA1c ve e-GFR düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptanması rağmen istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05) değildir (Tablo-24).



Grafik 1: Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile spot idrarda AAO arasındaki korelasyon grafiği

Tip 2 DM hastalarının 25(OH) vitamin D düzeyi ile spot idrarda AAO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon vardı. 25(OH) vitamin D düzeyi arttıkça spot idrarda AAO'nın azaldığı saptandı.

Tablo 25: Tip 2 DM hastalarının ilaç kullanım durumlarına göre spot idrarda AAO düzeylerinin değerlendirilmesi

	İlaç kullanımı	Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı (mg/g kreatinin)	p
Antidiyabet İlaç Kullanımı	Evet (n=152)	61,50 [14,72-388,50] [a]	**0,005** [aa]
	Hayır (n=58)	30,90 [7,91-133,25] [a]	
Metformin	Evet (n=134)	55,74 [14,05-369,25] [a]	0,168 [aa]
	Hayır (n=76)	43,12 [8,19-285,25] [a]	
İnsülin	Evet (n=49)	86,39 [25,75-345] [a]	0,076 [aa]
	Hayır (n=161)	43,75 [9,30-364] [a]	
DPP4 inhibitörü	Evet (n=46)	56,25 [19,35-382,25] [a]	0,355 [aa]
	Hayır (n=164)	47,15 [11,52-337,75] [a]	
SGLT-2 inhibitörü	Evet (n=39)	37,50 [8,59-351] [a]	0,294 [aa]
	Hayır (n=171)	55,40 [12,02-362] [a]	
Sülfonilüre	Evet (n=23)	274 [19,30-646] [a]	**0,021** [aa]
	Hayır (n=187)	45,77 [11,50-317] [a]	

[a] Ortanca [Çeyrekler arası fark], [aa] Mann-Whitney U Test

Tip 2 DM hastalarında antidiyabet ilaç kullananların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 61,50 [14,72-388,50] mg/g kreatinin ve antidiyabet ilaç kullanmayanların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 30,90 [7,91-133,25] mg/g kreatinin saptandı. Antidiyabet ilaç kullananların spot idrarda AAO anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p=0,005**) (Tablo-24).

Tip 2 DM hastalarında metformin kullananların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 55,74 [14,05-369,25] mg/g kreatinin ve metformin kullanmayanların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 43,12 [8,19-285,25] mg/g kreatinin saptandı. İki grup arasında spot idrarda AAO açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-25). Tip 2 DM hastalarında insülin kullananların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 86,39 [25,75-345] mg/g kreatinin ve insülin kullanmayanların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 43,75 [9,30-364] mg/g kreatinin saptandı. İki grup arasında spot idrarda AAO açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-25).

Tip 2 DM hastalarında DPP4 inhibitörü kullananların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 56,25 [19,35-382,25] mg/g kreatinin ve DPP4 inhibitörü kullanmayanların ortanca

spot idrarda AAO düzeyi 47,15 [11,52-337,75] mg/g kreatinin saptandı. İki grup arasında spot idrarda AAO açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-25).

Tip 2 DM hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullananların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 37,50 [8,59-351] mg/g kreatinin ve SGLT-2 inhibitörü kullanmayanların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 55,40 [12,02-362] mg/g kreatinin saptandı. İki grup arasında spot idrarda AAO açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-25).

Tip 2 DM hastalarında sülfonilüre kullananların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 274 [19,30-646] mg/g kreatinin ve sülfonilüre kullanmayanların ortanca spot idrarda AAO düzeyi 45,77 [11,50-317] mg/g kreatinin saptandı. Sülfonilüre kullananların spot idrarda AAO anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p=0,021**) (Tablo-25)

5.TARTIŞMA

D vitamini temel olarak kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinde etki gösteren bir steroldür (64). D vitamininin diyabet üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar, birlikte multifaktöriyel bir hastalık olan tip 2 diyabetin gelişiminde D vitamini eksikliğinin potansiyel rolünü göstermektedir (70). Diyabetik nefropati gelişiminde yapılan çalışmalarda D vitamini ve analoglarının podositler üzerindeki koruyucu etkisini (71) ve bunların RAAS üzerinde düzenleyici rolünü göstermektedir (72). Yapılan bazı çalışmalarda ise D vitamininin anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkileri gösterilmiştir (73). Diyabetik nefropatinin bir belirleyicisi olarak D vitamini eksikliği ilişkisi üzerine yapılan bazı çalışmalarda ilişki bulunmuş, bazılarında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (74).

Biz de çalışmamızda tip 2 DM'li hastalarda diyabetik nefropatinin bir göstergesi olan 25(OH) D vitamini serum düzeylerinin albüminüri ile olan ilişkisini araştırdık. Hastaları normoalbüminüri, mikroalbüminüri, makroalbüminüri şeklinde üç gruba ayırdığımızda, gruplar arasında 25(OH) D vitaminleri düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptadık. Normoalbüminürili hastaların 25(OH) D vitamini düzeyleri, mikroalbüminürili ve makroalbüminürili hastalardan daha yüksek saptandı. Gruplandırma yapılmadan, 25(OH) D vitamini ile albümin atılım oranları arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon vardı. Böbrek fonksiyonları tam bozulmadan, 25(OH) vitamin D düzeyi arttıkça spot idrarda AAO'nın azaldığını saptadık.

2019 yılında, Xie ve arkadaşlarının yaptığı 351 tip 2 DM hastasının dahil edildiği, serum 25(OH) D vitamini ve diyabetik böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen retrospektif çalışmada, albümin atılımına göre gruplar arasında HbA1C ve e-GFR arasında anlamlı fark saptanmamıştır (73). Biz çalışmamızda ise HbA1c düzeyleri ve e-GFR değerleri arasında anlamlı farklılık saptadık. Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının HbA1c düzeylerini, mikroalbüminüri ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarının HbA1c düzeylerine göre daha düşük saptadık. Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının e-GFR değeri, makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastaların e-GFR değerine göre daha yüksek saptadık. Diyabetik nefropatide,

nefropati evresi ilerledikçe albümin atılım oranları artmakta, böbrek fonksiyonları ve e-GFR değerlerinde azalma olmaktadır ve bu da çalışmamızca desteklenmektedir (75).

2021 yılında Hong ve arkadaşlarının yaptığı, 1392 tip 2 DM hastasının dahil edildiği D vitamini ve diyabetik nefropati ilişkisini inceleyen retrospektif çalışmada, araştırmacılar, kronik böbrek hastalığı olan tip 2 DM hastalarında son dönem böbrek yetmezliği hariç, GFR> 15ml/dk/1,73 m2 olan hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir (76). Fakat hastalarda GFR değeri azaldıkça albüminüri artacağından dolayı düşük glomerüler filtrasyonun albüminüri üzerindeki etkisini azaltmak için biz çalışmamıza GFR < 60 ml/dk/1,73 m2 olan hastaları dahil etmedik (77).

2014 yılında Shen ve arkadaşlarının yaptığı, 1520 tip 2 DM hastasının dahil edildiği D vitamini eksikliği ve diyabetik retinopati ilişkisini inceleyen çalışmada, diyabetik retinopatisi olan hastaların serum 25(OH) D vitamini konsantrasyonları anlamlı derecede düşük saptanmıştır (78). Fakat biz çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarımızda diyabetik retinopati tanısı olup olmamasına göre hastaları sınıflandırmadık. Diyabetik retinopati diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olup albüminürik diyabetik nefropatide diyabetik retinopatinin %22 ila 62 oranında görülmesi nedeniyle (79), diyabetik retinopati varlığını çalışmamızda bir kriter olarak kullanmamamız çalışmamızın bir kısıtlılığı olabilir.

2004 yılında Scragg ve arkadaşlarının yaptığı, 6228 DM hastası ile yapılan 25(OH)D vitamini, diyabet ve etnik köken ilişkisi çalışmasına göre, 25(OH) D vitamini konsantrasyonunun erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (80). Bizim çalışmamıza erkeklerde D vitamini konsantrasyonunu daha yüksek seviyede olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

2022 yılında Zomorodian ve arkadaşları tarafından yapılmış, 200 tip 2 DM hastasından oluşan, 25(OH) D vitamini düzeyi ile albüminüri ilişkisini inceleyen çalışmada, albüminüri ile 25(OH) D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Albüminüriye göre hastalar sınıflandırıldığında hastaların kalsiyum, fosfor değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (74). Bizim çalışmamızda da hastalar albüminüriye göre sınıflandırıldığında ve gruplandırma yapılmadan 25(OH) D vitamini ile albümin atılım oranları arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon vardı. Ayrıca albüminüriye göre hastaların kalsiyum ve fosfor değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu yönüyle

çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır. Fakat hastaların düzeltilmiş kalsiyum değerleri hesaplandığında normoalbüminürisi olan hastalarda, makroalbüminüri olan hastalardan düzeltilmiş kalsiyum değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

2006 yılında Suziki ve arkadaşlarının yaptığı tip 2 DM'de hipovitaminoz D mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi çalışmasına 9.524 tip 2 DM hastası dahil edilmiş olup D vitamin düzeyi 20 ng/ml altında olan hastalar popülasyonunun %70'ini oluşturmuştur. Çalışmaya katılan diyabet hastaları Avustralya, Yeni Zellanda, Finlandiya ülkelerinden dahil edilmiştir (81). Bizim çalışmamızda ise D vitamini yetmezliği ve eksikliği hastalarının toplamı %89.8 olarak hesaplandı. Bu da çalışmaya dahil edilen hastaların etnik kökenleri, coğrafya farklılıkları, güneşe maruz kalma farklılıkları sebebi ile D vitamini seviyelerinin değişmesi nedenli olabilir.

2009 yılında S.Vijay ve arkadaşlarının yaptığı, 116 DM hastasının dahil edildiği Tip 2 DM hastalarında D Vitamini eksikliği prevalansı çalışmasına göre; hastaların %54,3'ü erkek, %45,7'si kadın cinsiyette olup, D vitamini düzeyleri ile katılımcıların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (82). Biz de çalışmamıza %61'i erkek, %39 kadın cinsiyette DM hastasını dahil ettik, erkeklerdeki D vitamini konsantrasyonunu daha yüksek seviyede hesapladık fakat D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bu yönüyle çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda hastalarımızın antidiyabetik ilaç kullanımını sorguladık. İlaç kullanan ve kullanmayan Tip 2 DM hastalarını, idrarda albümin atılımına göre sınıflandırdık. Antidiyabetik ilaç kullanan hastaları, kullandıkları ilaç gruplarını göz önüne alarak hastaların albümin atılım oranlarını değerlendirdik. Çalışmamızda ilaç kullanan tip 2 DM hastalarında albümin atılım oranını, ilaç kullanmayan hastalardan daha yüksek saptadık. Bunun sebebi normoalbüminürili hasta sayısının daha fazla olması ve yeni tanı DM hasta sayısının bu grupta daha fazla olması olabilir. Hastalar kullandıkları antidiyabetik ilaçlara göre albümin atılım oranlarına bakılarak değerlendirildiğinde, yalnızca sülfonilüre grubu ilaç kullanan hastalarda, albümin atılım oranı yüksek saptanmıştır. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda hastaların kullandığı ilaçlar çalışmaya dahil edilmemiş olup, çalışmamız bu yönüyle literatüre katkı sağlayabilir.

Biz çalışmamızda albümin atılım oranı ile D vitamini arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Hastaların kreatinin değerleri arasında anlamlı fark olmadığı halde; böbrek fonksiyonları tam bozulmadan, albümin atılım oranı arttıkça, serum 25(OH) D vitaimin seviyeleri düşmekteydi. Fakat çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Hipertansiyonu olmayan tip 2 DM hastaları ile yaptığımız çalışmada makroalbüminürili hasta örneklem küçüklüğü, çalışmamızdaki hastaları diğer mikrovasküler diyabet komplikasyonları açısından incelememiş olmamız, diyetle D vitamini takviyesi kullanımı hakkında kısıtlı bilgi edinmiş olmak ve hastaların güneş ışığı maruziyeti bilgisi edinememiş olmamız şeklinde olabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda tip 2 DM hastalarında idrarda albümin atılım oranı ile 25(OH)D vitamini ilişkisini inceledik. Hastaları albümin atılım oranlarına göre normoalbüminüri, mikroalbüminüri, makroalbüminürili hastalar olarak üç kategoriye ayırdık. Üç grup hasta arasında 25(OH) D vitamini serum seviyesinin albümin atılımı arttıkça azalmakta olduğunu saptadık. Çalışmadan çıkaracağımız en temel sonuç, diyabetik nefropati mikroalbüminüri aşamasında iken, hastalardan 25(OH) D vitamini kan seviyesine bakmak, ve D vitaminini uygun dozlarda replase etmek gerektiğidir.

Çalışmadaki Tip 2 DM hastaları albüminüri derecelerine göre değerlendirildiğinde diyabet süreleri, glukoz, HbA1c, GFR, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Normoalbüminürili Tip 2 DM hastalarının diyabet süreleri, mikroalbüminürisi ve makroalbüminürisi olan Tip 2 DM hastalarına göre daha kısa; glukoz, HbA1c, GFR, düzeltilmiş kalsiyum değerleri ise daha düşük; magnezyum seviyesi daha yüksek oranda saptandı. Antidiyabetik ilaç kullanmayan hasta sayısı normoalbüminürili hastalarda daha yüksek saptandı çünkü yeni tanı DM hasta sayısı normoalbüminüride daha fazlaydı.

7. KAYNAKLAR

1. diabetes-mellitus_2022.pdf [İnternet]. [a.yer 23 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
2. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, vd. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. Eylül 2002;25(9):1551-6.
3. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. clınıcal dıabetes. 2011;29(3).
4. Strippoli GF, Di Paolo S, Cincione R, Di Palma AM, Teutonico A, Grandaliano G, vd. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. J Nephrol. 2003;16(4):487-99.
5. Lim AK. Diabetic nephropathy – complications and treatment. Int J Nephrol Renovasc Dis. 15 Ekim 2014;7:361-81.
6. Seshadri KG, Tamilselvan B, Rajendran A. Role of Vitamin D in Diabetes. Journal of Endocrinology and Metabolism. 12 Haziran 2011;1(2):47-56.
7. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. Ağustos 2005;26(5):662-87.
8. Santoro D, Caccamo D, Lucisano S, Buemi M, Sebekova K, Teta D, vd. Interplay of Vitamin D, Erythropoiesis, and the Renin-Angiotensin System. Biomed Res Int. 2015;2015:145828.
9. Mao L, Ji F, Liu Y, Zhang W, Ma X. Calcitriol plays a protective role in diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects. Int J Clin Exp Med. 15 Aralık 2014;7(12):5437-44.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. Diabetes Care. 01 Ocak 2022;45(Supplement_1):S83-96.
11. 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. Ocak 1993;16(1):157-77.
12. IDF_diabetes_atlas_sixth_edition_en.pdf [İnternet]. [a.yer 25 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2010/07/IDF_diabetes_atlas_sixth_edition_en.pdf
13. Harris MI. Impaired Glucose Tolerance in the U. S. Population. Diabetes Care. 01 Temmuz 1989;12(7):464-74.
14. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW van. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet. 09 Nisan 2005;365(9467):1333-46.
15. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care. Temmuz 1998;21(7):1167-72.
16. Ozougwu O. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Physiol Pathophysiol. 30 Eylül 2013;4(4):46-57.
17. Reasner CA, Defronzo RA. Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Rational Approach Based

on Its Pathophysiology. afp. 01 Mayıs 2001;63(9):1687-94.
18. Aktunç DE, Ünalacak DM, Demircan DN. Tip II Diyabet'te Patofizyoloji ve Akýlcý Tedavi Yaklaþýmý.
19. Pierce M, Keen H, Bradley C. Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes. Diabet Med. Ocak 1995;12(1):6-13.
20. Tattersal RB, Fajans SS. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in 199 offspring of thirty-seven conjugal diabetic parents. Diabetes. Mayıs 1975;24(5):452-62.
21. Yalın H, Demir HG, Olgun N. Diyabetle Mücadelede Diyabet Risklerinin Belirlenmesi ve Tanılama. The Journal of Turkish Family Physician. 18 Haziran 2011;2(2):41-9.
22. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. Kasım 1985;61(5):917-25.
23. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes. Haziran 1988;37(6):667-87.
24. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. Temmuz 2004;88(4):787-835, ix.
25. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism. Nisan 1989;38(4):387-95.
26. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Temmuz 1997;20(7):1183-97.
27. Türk Klinik Biyokimya Dergisi [İnternet]. [a.yer 16 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.tkb.dergisi.org/text.php3?id=11
28. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet. 16 Haziran 2012;379(9833):2279-90.
29. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. Nisan 2016;12(4):222-32.
30. Eroğlu N. Dıabetes Mellıtus'un Komplikasyonları. IDUHeS. 28 Eylül 2018;1(2):6-12.
31. Goto A, Arah O, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis with bias analysis. BMJ. 30 Temmuz 2013;347:f4533.
32. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. İçinde: Endotext [Internet] [İnternet]. MDText.com, Inc.; 2021 [a.yer 02 Kasım 2023]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/
33. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 01 Ocak 2005;28(suppl_1):s4-36.
34. Barnes AJ, Bloom SR, Goerge K, Alberti GM, Smythe P, Alford FP, vd. Ketoacidosis in pancreatectomized man. N Engl J Med. 02 Haziran 1977;296(22):1250-3.
35. McGarry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. Diabetologia. Şubat 1999;42(2):128-38.

36. Analysis of Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Nonketotic Coma Cases [İnternet]. [a.yer 02 Kasım 2023]. Erişim adresi: http://endocrinolrespract.org/tr/ analysis-of-diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-nonketotic-coma-cases-13237
37. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. Ann Intern Med. Şubat 1980;92(2 Pt 1):227-37.
38. Lactic Acidosis [İnternet]. [a.yer 02 Kasım 2023]. Erişim adresi: https://empendium.com/mcmtextbook/social/chapter/B31.II.13.3.3.
39. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. Journal of Diabetes Research. 11 Mart 2018;2018:e3086167.
40. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. Physical Therapy. 01 Kasım 2008;88(11):1254-64.
41. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. Annu Rev Pathol. 2011;6:395-423.
42. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. Rev Diabet Stud. 2015;12(1-2):110-8.
43. Yenigün M, Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M. Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış. Haseki Tıp Bülteni. 2015;53(1):16-9.
44. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. Acta Medica. 21 Mart 2004;35(1):12-7.
45. Forbes JM, Fukami K, Cooper ME. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism. Exp Clin Endocrinol Diabetes. Şubat 2007;115(2):69-84.
46. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. Prim Care. Aralık 2020;47(4):645-59.
47. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJL, van Raalte DH, vd. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. J Am Soc Nephrol. Nisan 2017;28(4):1023-39.
48. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. Haziran 1996;25(2):293-324.
49. Zegarska J, Paczek L, Pawlowska M, Bartlomiejczyk I, Rowinski W, Kosieradzki M, vd. Extracellular matrix proteins, proteolytic enzymes, and TGF-beta1 in the renal arterial wall of chronically rejected renal allografts. Transplant Proc. Eylül 2003;35(6):2193-5.
50. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. Histol Histopathol. Ocak 2002;17(1):247-52.
51. Chang WP, Dimitriadis E, Allen T, Dunlop ME, Cooper M, Larkins RG. The effect of aldose reductase inhibitors on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes mellitus. Diabetologia. Nisan 1991;34(4):225-31.
52. Forbes J, Fukami K, Cooper M. Diabetic Nephropathy: Where Hemodynamics Meets Metabolism. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 22 Şubat 2007;115(02):69-84.
53. Tuttle KR, Anderson PW. A novel potential therapy for diabetic nephropathy and vascular complications: protein kinase C beta inhibition. Am J Kidney Dis. Eylül 2003;42(3):456-65.

54. Lu Z, Liu N, Wang F. Epigenetic Regulations in Diabetic Nephropathy. Journal of Diabetes Research. 2017;2017:1-6.
55. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The Receiver Operating Characteristics Curve in the Evaluation of a Random Urine Specimen as a Screening Test for Diabetic Nephropathy. Diabetes Care. 01 Nisan 1997;20(4):516-9.
56. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Diabetes Care. 01 Ocak 2005;28(1):164-76.
57. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes. Mayıs 1983;32 Suppl 2:64-78.
58. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. Diabetol Metab Syndr. 21 Eylül 2009;1:10.
59. Nazar CMJ. Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. J Nephropharmacol. 2014;3(1):15-20.
60. Sharma V. Role of Different Molecular Pathways in the Development of Diabetes-Induced Nephropathy. http://www.omicsonline.org/jdmhome.php [Internet]. 2013 [a.yer 15 Ocak 2024];01(S9). Erişim adresi: https://www.omicsonline.org/ role-of-different-molecular-pathways-in-the-development-of-diabetes-induced-nephropathy-2155-6156.S9-004.php?aid=14029
61. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, vd. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Am J Kidney Dis. Kasım 2009;54(5):810-9.
62. Group BMJP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 12 Eylül 1998;317(7160):703-13.
63. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes*. Journal of Internal Medicine. 2003;254(1):45-66.
64. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. tod. 05 Ağustos 2014;20(2):71-4.
65. Kulda V. [Vitamin D metabolism]. Vnitr Lek. Mayıs 2012;58(5):400-4.
66. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. Nutrients. 10 Ocak 2013;5(1):111-48.
67. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, vd. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Temmuz 2011;96(7):1911-30.
68. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. tjem [İnternet]. 2016 [a.yer 16 Ocak 2024]; Erişim adresi: http://www.temd.org.tr/ files/OSTEOPOROZ_web.pdf
69. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editörler. Washington (DC): National Academies Press (US);

2011 [a.yer 16 Ocak 2024]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/

70. Özpak Akkuş Ö, Saka M. D Vitamini'nin Tip 2 Diyabette Rolü. | International Peer-Reviewed Journal of Nutrition Research | EBSCOhost [Internet]. C. 2. 2015 [a.yer 17 Ocak 2024]. s. 68. Erişim adresi: https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.17362%2FDBHAD.2015310325?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.17362%2FDBHAD.2015310325
71. Zhang XL, Guo YF, Song ZX, Zhou M. Vitamin D Prevents Podocyte Injury via Regulation of Macrophage M1/M2 Phenotype in Diabetic Nephropathy Rats. Endocrinology. 01 Aralık 2014;155(12):4939-50.
72. Santoro D, Caccamo D, Lucisano S, Buemi M, Sebekova K, Teta D, vd. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. Biomed Res Int. 2015;2015:145828.
73. Xie S, Huang L, Cao W, Hu Y, Sun H, Cao L, vd. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes. PLOS ONE. 24 Nisan 2019;14(4):e0214728.
74. Zomorodian SA, Shafiee M, Karimi Z, Masjedi F, Roshanshad A. Assessment of the relationship between 25-hydroxyvitamin D and albuminuria in type 2 diabetes mellitus. BMC Endocrine Disorders [Internet]. 2022 [a.yer 17 Ocak 2024];22. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9254534/
75. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Biomed Res Int. 08 Temmuz 2021;2021:1497449.
76. Hong S hyeon, Kim YB, Choi HS, Jeong TD, Kim JT, Sung YA. Association of Vitamin D Deficiency with Diabetic Nephropathy. Endocrinol Metab. 24 Şubat 2021;36(1):106-13.
77. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RHK, Benador NM, vd. Association of Proteinuria with Race, Cause of Chronic Kidney Disease, and Glomerular Filtration Rate in the Chronic Kidney Disease in Children Study. Clin J Am Soc Nephrol. Nisan 2009;4(4):812-9.
78. He R, Shen J, Liu F, Zeng H, Li L, Yu H, vd. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with Type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2014;31(12):1657-64.
79. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, vd. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. Journal of Hypertension. Eylül 2011;29(9):1802.
80. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 01 Aralık 2004;27(12):2813-8.
81. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, vd. Hypovitaminosis D in Type 2 Diabetes Mellitus: Association with Microvascular Complications and Type of Treatment. Endocrine Journal. 2006;53(4):503-10.
82. Vijay GS, Ghonge S, Vajjala SM, Palal D. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. Cureus. 15(5):e38952.