

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA
KOLEKALSİFEROL' ÜN (VİTAMİN D3) ALBÜMİNÜRİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beytullah ALTINKAYNAK

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA
KOLEKALSİFEROL' ÜN (VİTAMİN D3) ALBÜMİNÜRİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Beytullah ALTINKAYNAK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Garip ŞAHİN

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Dr. Beytullah ALTINKAYNAK' a ait "Diyabetik nefropatili hastalarda kolekalsiferol' ün (Vitamin D3) albüminüri üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .. / .. /

Jüri Başkanı Doç. Dr. Garip ŞAHİN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Gürsel YILDIZ
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../..... Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanmasında çok büyük emeği olan, mesleki bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, öğrenmeyi ve öğretmeyi çok seven, dürüst, çalışkan, tanımaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Garip ŞAHİN'e, katkılarından dolayı Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ'e ve Doç. Dr. Gürsel YILDIZ'a, tez sürecinde katkı ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli arkadaşım Arş. Gör. Reşat AYDIN'a, istatistiksel çalışmalarımda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a ve Arş. Gör. Ahmet MUSMUL'a teşekkür ederim.

ÖZET

Altınkaynak, B. Diyabetik nefropatili hastalarda kolekalsiferol'ün (Vitamin D3) albuminüri üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. D vitamininin olası pleotropik etkileri, nükleer VDR varlığının saptanması ile anlaşılmıştır. VDR sisteminin diyabetik nefropatiye bağlı proteinüride önemli fizyolojik etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda D vitamininin diyabetik nefropatili (evre 1-4 KBY) hastalarda albuminüri düzeyi ve kardiyak morfoloji üzerine etkisi değerlendirilmiştir. 25(OH) D3 düzeyi normal olan 25 diyabetik nefropatili hastanın verileri ile 25(OH) D3 düzeyi düşük (<20 ng/mL) olup, 3 ay boyunca haftalık 50.000 ünite D vitamini replasmanı yapılmış 51 diyabetik nefropatili hastanın replasman öncesi ve sonrası verileri kaydedildi. Vitamin D düzeyi normal olan grupta albuminüri düzeyi daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Vitamin D düzeyi normal olan grupta sol ventrikül kitle indeksi daha düşük saptandı ($p<0.05$). Vitamin D düzeyi düşük olan grubun replasman öncesi ve replasman sonrası verileri karşılaştırıldığında albuminüri düzeyinde ($p<0,001$) ve sol ventrikül kitle indeksinde ($p=0,005$) azalma, ejeksiyon fraksiyonunda ($p=0,005$) ve fraksiyonel kısaltmada ($p=0,005$) artış saptandı. Sonuç olarak diyabetik nefropatili hastalarda D vitamininin düşük olduğu tespit edildi. D vitamini replasmanı ile albuminüri düzeyinde ve sol ventrikül kitle indeksinde azalma olduğu gösterildi. Vitamin D replasmanı renin anjiyotensin aldosteron sistemini suprese ederek ve proinflamatuvar yolakların uyarılmasını engelleyerek albuminüri düzeyini azaltabilir. Ayrıca bu etki ile kardiyovasküler olaylarda da azalmaya neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, diyabetik nefropati, albuminüri, sol ventrikül kitle indeksi

ABSTRACT

Altinkaynak, B. Determining of the Vitamin D3 Effect on Albuminuria Among the Patients with Diabetic Nephropathy: A Retrospective Study. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Medical Specialty Thesis in Department of Internal Medicine, Eskisehir 2016. The probable pleiotropic effect of vitamin D has been understood after the investigating the VDR. It has been showed that VDR system has significant physiologic effects on proteinuria in diabetic nephropathy. In our study, we aimed to determine the effect of vitamin D on the level of albuminuria and on the cardiac morphology among the patients with diabetic nephropathy (stage 1-4 CRF). The data of 25 diabetic nephropathy patients with normal 25(OH) D3 level is recorded. Before and after the treatment of 50.000 IU/week vitamin D of last three months for 51 diabetic nephropathy patients with lower (<20 ng/ml) 25(OH) D3 levels was recorded. The albuminuria was lower in patients that had standard vitamin D level but it is not statistically significant ($p>0.05$). Left ventricular mass index was lower in patients that had normal Vitamin D level ($p<0.05$). When we compared the data before and after the treatment of patients those who had low vitamin D level, the level of albuminuria ($p<0,001$) and left ventricular mass index ($p=0,005$) were decreased, ejection fraction ($p=0,005$) and fractional shortening ($p=0,005$) were increased. In conclusion, the level of vitamin D was low among the patients with diabetic nephropathy. It was found that albuminuria and left ventricular mass index were increased after the vitamin D treatment. Vitamin D treatment might decrease the albuminuria by the suppression on the renin angiotensin aldosterone system and the inhibiting the induction of pro-inflammatory pathways. The treatment may reduce the cardiovascular events.

Key Words: Vitamin D, diabetic nephropathy, albuminuria, left ventricular mass index

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı	4
2.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	4
2.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	4
2.4. Prediyabet	5
2.5. Diabetes Mellitus'un Semptomları	5
2.6. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik sınıflandırması	6
2.7. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	8
2.8. Diyabetik Nefropati	8
2.9. Diyabetik Nefropati'de Klinik Evreler	10
2.10. Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri	11
2.11. Diyabetik Nefropati Histopatolojisi	12
2.12. Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi	13

	Sayfa
2.12.1. Hemodinamik Değişiklikler	13
2.12.2. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi	14
2.12.3. Hiperglisemi	14
2.12.4. Sitokinler ve Büyüme Faktörleri	16
2.12.5. Oksidatif Stres	17
2.12.6. Genetik	18
2.13. Diyabetik Nefropati'nin Korunma ve Tedavisi	19
2.14. D Vitamini Metabolizması	19
2.15. D Vitamini Fizyolojisi	21
2.16. D Vitamini Eksikliği	22
2.17. D Vitamini Fonksiyonları	23
2.17.1. Kalsiyum Metabolizması ile İlgili Fonksiyonları	23
2.17.2. Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Etik Kurul Onayı Bilgileri	29
3.2. Hasta Seçimi	29
3.3. Hasta Grubu Materyalleri	30
3.3.1. Antropometrik Ölçümler	30
3.3.2. Biyokimyasal Ölçümler	31
3.3.3. EKO	31
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin Converting Enzim
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
aMDRD	Abbreviated Modification of diet in renal disease
Ang II	Anjiotensin II
AST	Aspartat aminotransferaz
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokörü
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
CRP	C-reaktif protein
CTGF	Connective tissue growth factor
DBP	D vitamini bağlayıcı Protein
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes mellitus
D ₂	Ergokalsiferol
D ₃	Kolekalsiferol
ECM	Ekstrasellüler Matris
EF	Ejeksiyon fraksiyon

EIA	Enzim immunoassay
EKO	Ekokardiyografi
ET-1	Endotelin 1
FGF	Fibroblast growth factor
FS	Fraksiyonel kısalma
g	Gram
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	Gama glutamil transferez
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HHD	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-18	İnterlökin-18
İVsd	Diyastolde interventriküler septum kalınlığı
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
mg	Miligram
mg/dl	Miligram/desilitre
ml/dk	Mililitre/dakika
mmHg	Milimetre civa
mm/hr	Milimetre/saat
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

ng/ml	Nanogram/mililitre
NF- κ B	Nükleer faktör-kappa B
nmol/L	Nanomol/litre
NO	Nitrik oksit
LA	Laktik Asidoz
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
P	Fosfor
PAS	Period acid-Schiff
PDGF	Platelet-derived growth factor
PKC	Protein kinaz C
PTH	Parathormon
RAA	Renin anjiotensin aldosteron
RAAS	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
ROS	Reaktif oksijen ürünleri
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SVADd	Diyastolde sol ventrikül arka duvar kalınlığı
SVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVK	Sol ventrikül kitlesi
SVKI	Sol ventrikül kitle indeksi
SVO	Serebrovasküler olay
SVSSÇ	Sol ventrikül sistol sonu çapı
TGF- β 1	Transforming Growth Factor Beta 1
Th1	T helper-1
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa

TPR	Tübüler fosfor reabsorbsiyonu
VA	Vücut ağırlığı
VDR	Vitamin D reseptörü
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKI	Vücut kitle indeksi
VYA	Vücut Yüzey Alanı
μg	Mikrogram
$\mu\text{g}/\text{mg}$	Mikrogram/miligram
1,25(OH) D ₃	Kalsitriol
25(OH) D ₃	25-hidroksi kolekalsiferol

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Mikroalbuminüri taraması	10
2.2. Diyabetik nefropati patogenezi	18
2.3. D vitamini ve analoglarının böbrek koruyucu etki mekanizması	28
4.1. Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların replasman öncesi ve sonrası 25(OH) D3, 1,25(OH) D3, PTH ve TPR değerleri	44
4.2. Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların replasman öncesi ve sonrası sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri	46

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	7
2.2. 1,25(OH) D vitamininin hedef hücreleri	24
4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	35
4.2. Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik incelemeye ait bulguları	36
4.3. Çalışmaya alınan hastaların 25(OH) D3, 1,25(OH) D3, PTH, HbA1c, albuminüri ve TPR değerleri	37
4.4. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal değerleri	39
4.5. Çalışmaya alınan hastaların hematolojik parametreleri ve inflamatuvar belirteçleri	40
4.6. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri ve inflamatuvar belirteçleri	41
4.7. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri	42
4.8. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası 25(OH) D3, 1,25(OH) D3, PTH, HbA1c, albuminüri ve TPR değerleri	43
4.9. Tedavi öncesi ve sonrası hastalara ait ekokardiyografik incelemeler	45

1.GİRİŞ

Çalışmamızın amacı; Diyabetik nefropatisi olan hastalarda D vitamini düzeylerinin belirlenmesi ve D vitamininin albuminüri üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

İdrar protein atılımının günde 150 mg aşması proteinüri olarak adlandırılır. Mikroalbuminüri, albumin ekskresyonunun 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya spot idrarda 30-300 µg/mg kreatinin olması olarak tanımlanır. Mikroalbuminürinin saptanması erken dönem diyabetik nefropatinin tanımlanmasını sağlar ve diyabetik nefropati tedavisinin düzenlenmesinde önemli bir değerdir.

“United Kingdom Prospective Diabetes Study” çalışmasında tip 2 diyabetli olgularda;

- Normoalbuminürik olgularda yıllık % 1.4
- Mikroalbuminürik olgularda yıllık % 3.0
- Makroalbuminürik olgularda yıllık % 4.6
- Anormal üre ve kreatinin varlığında ise yıllık % 19.2 oranında mortalite bildirilmiştir.

Diyabetik nefropati patogenezinde iki temel mekanizma vardır:

1. Hemodinamik mekanizma
2. Glikotoksisite ve anormal lipid profili ile oluşan metabolik olaylar

Erken dönemde efferent arteriollerde oluşan vazokonstriksiyona kıyasla relatif olarak afferent arteriollerde meydana gelen vazodilatasyona bağlı filtrasyon artışı ile birlikte ortaya çıkan glomerüler hipertansiyon özellikle nefropati gelişiminde önemli rol olan mekanizmalardan birisidir. Kan basıncının azaltılması, diyetle proteinin azaltılması, anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) ile glomerüler hasar ve proteinüride azalma sağlanmaktadır. Ama yine de istenilen sonuçlar alınamamış ve başka yollar aranmaktadır.

Vitamin D mineral metabolizması ve kemik sağlığı için hayati öneme sahiptir. Vitamin D metabolizmasının ve vücut depolarının

değerlendirilmesinde plazma 25(OH) D3 düzeyi önemli bir göstergedir. Plazma yarı ömrü 20 gündür. Serum D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması D vitamini eksikliğini, 30 ng/ml'nin altında olması ise D vitamini yetersizliğini düşündürür. Yapılan çalışmalarda, diyabetik nefropatili hastalarda 25(OH) D3 düzeyleri 15-20 ng/ml' den (37.5-50 nmol/L) daha düşük saptanmıştır. Düşük vitamin D değerleri sekonder hiperparatiroidi gelişimine neden olur.

D vitaminine ait reseptörler, birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazını düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp, aynı zamanda apoptoz ve inflamasyonu önleyici, immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir.

1,25(OH) Vitamin D' nin nükleer D vitamin reseptörüne (VDR) bağlanması ile şu etkileri ortaya çıkardığı tespit edilmiştir [1, 2]:

- Renin anjiotensin aldosteron sistemini (RAAS) baskılar.
- Hücre proliferasyonu ve apoptozisi düzenler.
- İnsülin sinyal yolağını modüle eder/insülin rezistansını önler.
- Antikoagülan, profibrinolitik ve antifibrotik olayları kontrol eder.
- Monosit, makrofaj, antijen sunan hücre, lenfositlerdeki immünolojik durum ve inflamatuvar cevabı düzenler.

Yapılan çalışmalarda VDR sistemin diyabetik nefropatiye bağlı proteinüride önemli fizyolojik etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

- ACE ve anjiotensin 2 reseptör blokajı yaparak renin-anjiotensin-aldosteron sistemini suprese eder.
- Nükleer faktör kappa B (NF-Kb)' yi baskılayarak proinflamatuvar yolların uyarılmasını engeller.
- RAAS' ın inhibisyonu ile artan renin' i azaltır.

Özellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 60 ml/dk'nın altına düştüğü zaman üremik toksinlere bağlı birçok problem ortaya çıkar. Bu problemlerin oluşmasına D vitamini metabolizmasındaki bozuklukta katkıda bulunmaktadır. Özellikle aktif D vitamini oluşmasında problem olmasına rağmen kolekalsiferol (25-OH D vitamini) düzeylerindeki düşüklüğünde bu problemlere katkıda bulunduğu bilinmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır [3].

2.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyoloji

Günümüzde diyabet, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır. 2015 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli birey sayısı 415 milyon iken bu sayının 2040 yılında %55 oranında artarak 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir [4]. Bu artışın başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin neden olduğu yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır.

2.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

1. En az 8 saatlik açlıktan sonrası plazma glukoz seviyesinin; ≥ 126 mg/dl saptanması
2. 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz seviyesinin; ≥ 200 mg/dl saptanması
3. Diyabet semptomları varlığında rastgele ölçülen plazma glukoz seviyesinin; ≥ 200 mg/dl saptanması
4. Hemoglobin A1c (HbA1c) seviyesinin; ≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol) saptanması

Diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlarda, tanının daha sonra tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. İki farklı test yapılmış ve

test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır [3].

2.4. Prediyabet

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabet' olarak adlandırılır. Bu süreç, normal kan glukoz değerleri ile diyabetik değerler arasında gri bölge olarak ifade edilebilir [5].

- Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): Açlık plazma glukoz seviyesinin 100-125 mg/dl saptanması
- Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): 75 gr oral glukoz tolerans testi sonucu 2. saat plazma glukoz seviyesinin 140-199 mg/dl saptanması
- HbA1c'nin %5.7 - 6.4 (39-46 mmol/mol) olması

Prediyabetli hastalarda yıllık diyabet insidansı izole bozulmuş glukoz toleransında %4-6, izole bozulmuş açlık glukozunda %6-9 ve her ikisinin birlikteliği durumunda %15-19 olarak saptanmıştır [6]. Yaşam boyu izlenen prediyabetli bireylerin yaklaşık %70' i hayatlarının ileri dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda HbA1c ile diyabet riski arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. 5 yıllık diyabet gelişme riski HbA1c'si %5-5.5 arasında olanlarda %5-9 oranında, %5.5-6 arasında olanlarda %9-25 oranında, %6-6.5 arasında olanlarda ise %25-50 oranında arttığı bildirilmiştir [7]. Bu nedenle HbA1c değerinin diyabet gelişimi için kuvvetli bir gösterge olduğunun belirlenmesi [8], normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır.

2.5. Diabetes Mellitus'un Semptomları

Klasik semptomlar [3]:

- Poliüri
- Polidipsi

- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, abuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Nokturi

Daha az görülen semptomlar [3]:

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı

2.6. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflanması

Tablo 2.1' de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan  (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus) primer, diğer (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus' un Etiyolojik Sınıflaması [3]

1. Tip 1 Diyabet (Genelik ile mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı vardır. A. İmmün aracılıklı (% 90) B. İdyopatik (% 10)		
2. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir		
3. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet		
4. Diğer spesifik diyabet tipleri		
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> ¥ 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) ¥ 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) ¥ 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) ¥ 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) ¥ 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) ¥ 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) ¥ 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) ¥ 9. Kromozom, CEL (MODY8) ¥ 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) ¥ 11. Kromozom, INS (MODY10) ¥ 8. Kromozom, BLK (MODY11) ¥ Mitokondriyal DNA ¥ 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) ¥ Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> ¥ Leprechaunizm ¥ Lipoatrofik diyabet ¥ Rabson-Mendenhall sendromu ¥ Tip A insülin direnci ¥ Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> ¥ Fibrokalkülöz pankreatopati ¥ Hemokromatoz ¥ Kistik fibroz ¥ Neoplazi ¥ Pankreatit ¥ Travma/pankreatektomi ¥ Diğerleri 	<p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> ¥ Akromegali ¥ Aldosteronoma ¥ Cushing sendromu ¥ Feokromositoma ¥ Glukagonoma ¥ Hipertiroidi ¥ Somatostatinoma ¥ Diğerleri <p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ¥ Atipik anti-psikotikler ¥ Anti-viral ilaçlar ¥ b-adrenerjik agonistler ¥ Diazoksid ¥ Fenitoin ¥ Glukokortikoidler ¥ α-İnterferon ¥ Nikotinik asit ¥ Pentamidin ¥ Proteaz inhibitörleri ¥ Tiyazid grubu diüretikler ¥ Tiroid hormonu ¥ Vacor ¥ Statinler ¥ Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> ¥ Anti insülin-reseptör antikolları ¥ "Stiff-man" sendromu ¥ Diğerleri 	<p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ¥ Alström sendromu ¥ Down sendromu ¥ Friedreich tipi ataksi ¥ Huntington korea ¥ Klinefelter sendromu ¥ Laurence-Moon-Biedl sendromu ¥ Miyotonik distrofi ¥ Porfiria ¥ Prader-Willi sendromu ¥ Turner sendromu ¥ Wolfram (DIDMOAD) sendromu ¥ Diğerleri <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ¥ Konjenital rubella ¥ Sitomegalovirus ¥ Koksaki B ¥ Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.7. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diabetes mellitusun (DM) komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır.

Akut komplikasyonlar

- 1-Diyabetik Ketoasidoz (DKA)
- 2-Hiperosmolor Hiperglisemik Durum (HHD)
- 3-Laktik Asidoz (LA)
- 4-Hipoglisemi

Kronik komplikasyonlar

a) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler Hastalıklar
- Serebrovasküler Hastalıklar
- Periferik damar Hastalığı

b) Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik Nefropati
- Diyabetik Retinopati
- Diyabetik Nöropati

2.8. Diyabetik Nefropati

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonlarının kontrol alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen diyabetik nefropati, en önemli morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğu ülkede son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedeni diyabetik nefropati olup ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetliler oluşturmaktadır [9].

Diyabetik nefropati olarak bilinen klinik sendrom, süreklilik gösteren mikroalbuminüri, erken kan basıncı yükselmesi, azalmış GFH, yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile karakterizedir [10].

Tip 1 ve tip 2 diyabette, diyabetik nefropatinin gelişimi benzer şekilde olmasına rağmen tip 1 diyabet tanısı semptomların çarpıcılığı nedeniyle erken dönemde koyulabilirken, tip 2 diyabet hastaları yıllarca tanı almadan

yaşayabilir ve diyabet ile birlikte ilerlemiş diyabetik nefropati ile karşımıza gelebilir. Diyabetik nefropati gelişimi belirli bir süreç gerektirdiği için tip 1 DM' li hastalarda tarama tanıdan 5 yıl sonra her sene tekrarlanmalıdır. Ancak tip 2 diyabette hastalığın başlama zamanı bilinmediği için tanı ile birlikte nefropati taramasına başlanmalıdır [11]. Tip 1 DM' li hastalarda 5-10 yıl sonra hastaların yaklaşık %40'ında albumin ekskresyonu artmaya başlar (mikroalbuminüri). Mikroalbuminüri, albumin ekskresyonunun 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya spot idrarda 30-300 µg/mg kreatinin olması olarak tanımlanır [12]. Tip 2 DM' de ise mikro/makro albuminüri tanı ile birlikte görülebilmekle birlikte bu durumun hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, enfeksiyon veya prostat hastalığı gibi diyabetle ilişkisiz nedenlere sekonder olabileceğide bilinmelidir [12].

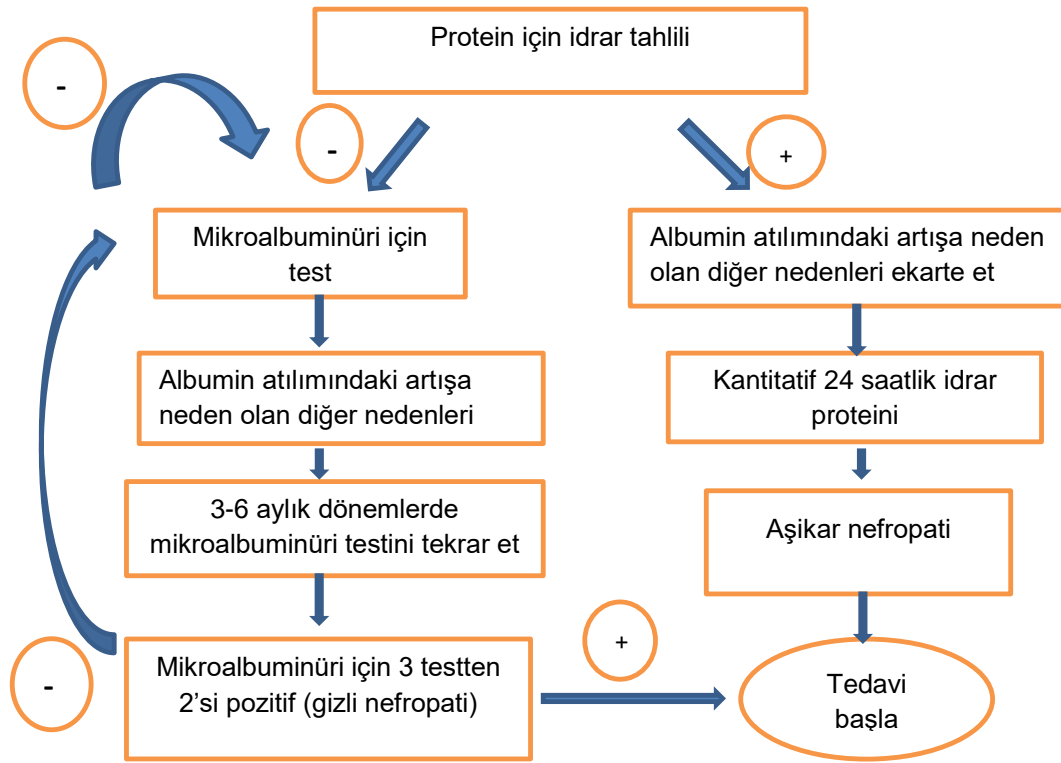
Mikroalbuminüri döneminden aşikar nefropati dönemine geçişi yavaşlatmak için aşağıdaki yöntemler uygulanabilir [12];

- Gliseminin kontrolü
- Sıkı kan basıncı kontrolü
- Dislipidemi tedavisi
- ACE inhibitörü veya ARB tedavisi

Hem tip 1, hem de tip 2 DM' de birçok çalışmada albumin ekskresyonunu azaltmada ve GFH' daki düşüşü yavaşlatmada sıkı kan basıncı kontrolü önemlidir. Proteinürisi olmayan diyabetik hastaların kan basıncı 130/80 mmHg'nın altı, mikro veya makroalbuminürisi olan hastaların ise kan basıncı biraz daha düşük (127/75 mmHg) hedeflenmelidir [12].

Diyabetik nefropati gelişimi için risk faktörleri; hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksını etkileyen gen polimorfizmi gibi genetik faktörlerdir [13]. Örneğin diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda SDBY gelişme riski sadece hipertansiyonu olan hastalara göre 5-6 kat daha fazladır [14].

Mikroalbuminüri araştırılması için tavsiye edilen yöntem aşağıdaki gibidir [12].



Şekil 2.1. Mikroalbuminüri taraması

2.9. Diyabetik Nefropati'de Klinik Evreler

Evre 1 (Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi): Diyabetin başlangıcında glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi bulunur. GFH %20-40 artabilir. Böbreklerin hipertrofik olduğu (%20 oranında büyüme) ultrason ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin nedeni renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasıdır. Glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişim yoktur [15].

Evre 2 (Sessiz Dönem): Böbrekte yapısal değişiklikler geliştiği halde henüz mikroalbuminüri yoktur, normalalbuminüri vardır. GFH ilk evreye göre azalmakla beraber normalin üzerinde veya normal değerlerdedir [11, 16-18]. 10-15 yıl kadar sürebilir. Kan basıncı normal sınırlarda seyreder. Kontrolsüz hiperglisemi nefropati gelişimine sebep olur. Yapılan çalışmalarda, bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana geldiğini görülmüştür [15].

Evre 3 (Mikroalbuminüri): Süreklilik gösteren mikroalbuminüri bu evrenin en karakteristik belirtisidir. Diyabetin başlangıcından 6-15 yıl sonra gelişmekle birlikte, 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması ve antihipertansifler (özellikle ACE inhibitörleri ve ARB'ler) ile idrarda albumin atılım hızı artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş geciktirilebilir [15].

Evre 4 (Aşık Nefropati Dönemi): Aşık nefropati ve persistan proteinüri ile karakterizedir. Serum kreatinini normal veya hafif artmıştır. Tedavi olmadığı durumlarda GFH hızlı bir şekilde düşer. GFH ayda ortalama 1 ml/dk azalır. GFH' daki azalma kan basıncı ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFH' daki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Ayrıca glomerüllerde skleroz da görülür [15]. Sıklıkla retinopati, nöropati, periferal ve koroner vaskülopati ile birlikte [11, 18].

Evre 5: GFH'da belirgin düşüklükle karakterizedir. SDBY gelişir. Proteinürinin başlangıcından itibaren 5 ile 20 yıl içinde, yaklaşık olarak da 7 yıl içinde ortaya çıkar [11, 18]. Ağır hipertansiyon, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu ve ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülebilir. Bu evrede tedaviye yönelik diyaliz önerilebilir.

2.10. Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri

Diyabetik nefropati gelişiminde en önemlisi hastalığın süresi olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır [19].

Diyabetik nefropati için risk faktörleri [20]:

- Albuminüri
- Genetik elverişlilik
- Tanı yaşı ve diyabet süresi
- Glisemik kontrol
- Kan basıncı kontrolü
- Dislipidemi
- Sigara
- Diyetteki protein miktarı

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışması, hipergliseminin diyabetik nefropati gelişmesinde anahtar rolü oynadığı göstermiştir [21]. Nefropati başlangıcından sonra ise tablonun ilerlemesine yol açan en önemli risk faktörü hipertansiyondur.

2.11. Diyabetik Nefropati Histopatolojisi

Hastalığın erken döneminde glomerül filtrasyon hızının %20 ile %50 oranında artışına bağlı olarak böbreklerde hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle büyüme gözlenmesi değişmeyen bir bulgudur [22, 23]. Ancak ilerleyen dönemde tübüler atrofi ve tübüler bazal membranlarda kalınlaşma gözlenir. Mezengiyal proliferasyon derecesinden bağımsız olarak interstisyel fibrozis gelişir.

Diyabetik nefropatinin en karakteristik özelliği glomerülosklerozdur. Difüz interkapiller glomerüloskleroz, nodüler glomerüloskleroz ve bazal membran kalınlaşması ile üç farklı şekilde olabilir. En sık gözlenen glomerüler lezyon difüz interkapiller glomerülosklerozdur. Mezangial matriks genişlemesine bağlı olup diyabete özgü değildir. Diyabete özgü bulgu olan nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson) ise %20-40 oranında görülür. Diyabetin genelde geç dönemlerinde ortaya çıkan, eozinofilik, Period acid-Schiff (PAS) ile pozitif boyanan lezyonlardır [24].

Diyabette arteriyel lezyonlar da sık gelişir ve efferent ve afferent arteriollerin tüm duvarını tutan ve zamanla duvarın yerini alan hiyalin değişiklik vardır. Efferent arteriolde görülmesi diyabete özgüdür [25].

Tübülointerstisyel değişiklikler DM' de sık gelişir. İleri vakalarda, belirgin tübüler atrofi ve bazal membranında kalınlaşma, interstisyel fibroz görülür. DM' ye özgün tek tübüler lezyonu Armani-Ebstein lezyonu daha çok kötü kontrollü DM' lilerde görülür. Pars rectadaki proksimal tüp hücrelerinde glikojen içeren vakuoller oluşmasıdır. Özel bir interstisyel lezyon olan papiller nekroz diyabetlilerde görülebilir, ancak diyabete özgü değildir.

2.12. Diyabetik Nefropati Patofizyolojisi

Morfolojik değişiklikler meydana gelmeden, diyabetin erken döneminde böbrek plazma akımında artış, intraglomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler filtrasyon hızında artış görülür [26].

Diyabetik nefropatinin erken döneminde hemodinamik ve growth fenotip bulunmaktadır. Hemodinamik fenotip glomerüler hiperfiltrasyon ile karakterizedir. Growth fenotip glomerüler hipertrofi ve hiperplaziyle böbrek boyutlarının büyümesidir. Bu büyümede proksimal tübülüs en büyük role sahiptir [18, 27, 28]. Böbrek boyutlarındaki büyüme ile glomerüler hiperfiltrasyon gelişmesi arasındaki zamanlamayı ölçmek mümkün değildir. Bu yüzden glomerüler hiperfiltrasyon ile böbreğin büyümesi arasında neden sonuç ilişkisi varsa hangisinin neden hangisinin sonuç olduğunu belirsizdir [27].

Ayrıca diyabetik nefropati patogenezinde hemodinamik, genetik, metabolik faktörler ve çeşitli fibrozis gelişimi ile ilişkili sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü olduğu ileri sürülmüştür [29].

2.12.1 Hemodinamik Değişiklikler

Hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç artışına neden olan hemodinamik değişimler, diyabete bağlı renal hasarın gelişimi ve ilerlemesinde anahtar role sahiptir [30]. Efferent arteriollerde oluşan vazokonstriksiyona kıyasla relatif olarak afferent arteriollerde meydana gelen vazodilatasyon intraglomerüler basıncı artırır [31]. Bu hemodinamik değişiklikler artmış proteinüri ve hızlanmış glomerüloskleroz ile ilişkilidir [30].

2.12.2. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

Diyabette dolaşımdaki RAAS genellikle normal veya baskılanmış bulunmaktayken, böbrek dokusunda yer alan lokal RAAS uyarılmıştır [32, 33]. Renal interstisyumdaki anjiotensin II düzeyleri plazmadakine göre 1000 kat artmıştır [34]. Hipergliseminin doku anjiotensin II düzeylerini arttırmasıyla

oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon meydana gelir. Bu süreç vazokonstriksiyon, tromboz, inflamasyon, vasküler remodeling, transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) aracılıklı ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi ile sonuçlanır [35].

Anjiotensin II hemodinamik etkilerinin dışında büyüme faktörü gibi davranarak proksimal tübüllerde ve renal interstisyel fibroblastlarda TGF- β stimülasyonu yapar [36, 37]. ACE inhibitörleri ve ARB' ler anjiotensin II' nin profibrotik etkilerini antagonize ederek TGF- β 1 stimülasyonunu azaltırlar. Diyabetik nefropatisi bulunan tip 1 diyabetli hastalarda ACE inhibitörleri ile TGF- β 1 düzeyinin düştüğü gözlenmiştir. Serum ve idrarda ölçülen düşük TGF- β 1 düzeyi ile renal korunma birbiriyle uyum içindedir [37].

2.12.3. Hiperglisemi

Hiperglisemi çeşitli metabolik değişiklikler ile komplikasyon gelişiminde kilit rol oynar. Glukozun etkisiyle yapımı artan reaktif oksijen ürünlerinin bu metabolik yolların aktivasyonu ve etkileşiminde önemi bilinmektedir [38].

Hipergliseminin etkili olduğu metabolik yollar aşağıda sunulmaktadır.

Glukozun Direkt Toksik Etkileri

Glukoz, hücrelere doğrudan toksik etkide bulunur. Glukozun direkt toksik etkileri arasında hücre çoğalması, kollajen, fibronektin, laminin, TGF β -1 sentez artışına bağlı gelişen ECM birikimi ve mezangial hücrelerde azalmış heparan sülfat sentezine bağlı proteinüri bulunmaktadır [39].

Polyol Yolu Aktivasyonu

Böbrekte bulunan aldoz redüktaz enzimi glukozu NADPH harcayarak sorbitole dönüştürür. Hiperglisemi bu dönüşüm artarak dokularda sorbitol birikmesine neden olur [39]. Tüketime bağlı olarak NADPH azalırken sorbitol

artar. Sorbitol hücre membranını geçemez, hücre içi osmolariteyi arttırır. Bu olay özellikle insülin bağımsız dokularda görülür. Böbrekler, lens ve retina glukoza geçişi insülin bağımsızdır [25]. Tüketime bağlı NADPH azalmasıyla nitrik oksit (NO) yapımı azalır ve serbest radikallere bağlı vasküler hasar gelişir [39]. NAD varlığında sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimiyle fruktoza çevrilir. Fruktoz da non-enzimatik glikozillenmeyle, ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşur ve doku hasarına neden olur [39].

Non Enzimatik Glikozillenme ve İleri Glikozilasyon Son Ürünleri

Kronik hiperglisemi, bir enzim aracılık etmeksizin, aminoasit, lipid ve lipoproteinlerin indirgenmesiyle ileri glikozilasyon son ürünlerini oluşturur [40]. Maillard reaksiyonu adı verilen bu sürecin ilk basamağında oluşan schiff bazlar amadori cisimlerine dönüşür. HbA1c, bir amadori cisimdir [40]. Daha sonra hiperglisemi düzeyine bağlı olarak amodri cisimleri geri dönüşümsüz olarak AGE' leri oluşturur [41]. Artmış AGE oluşumu, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır [42]. AGE' lere spesifik reseptörler retina, periferal sinirler ve damarlar gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonlara açık dokularda bulunmaktadır. AGE' lerin böbreklerde bağlandığı reseptörler mezengiyal ve proksimal tübül hücre kültürlerinde saptanmıştır [43].

İleri glikozilasyon son ürünlerinin diyabetik nefropati' deki moleküler mekanizmaları tam aydınlatılamamış olmakla birlikte, yapılan çalışmalarla bazı etkileri ortaya konmuştur:

- Kollajen gibi yapısal proteinlere geri dönüşümsüz şekilde bağlanarak glomerüler bazal membran ve matriks bileşenlerini bozarak vasküler geçirgenliği arttırır.
- NO' nun vazodilatör ve antiproliferatif etkisini bloke eder [43].
- Lipid peroksidasyon artışıyla, oksidatif strese duyarlı NF-Kb, TGF- β 1 gen aktivasyonuna neden olarak ECM üretimi artar, yıkımı azalır [44, 45].

Protein Kinaz C Aktivasyonu

Hiperglisemide aktive olarak böbrek hücrelerinde fibronektin, tip IV kollajen, TGF β -1 sentezini artırır [46]. TGF- β 1 aracılığıyla matris protein üretimi artarak glomeruloskleroz gelişir [47].

2.12.4. Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Diabetes mellitusda pek çok nefropatiden farklı olarak proteinürinin geliştiği ve GFH' nin azaldığı evrelerde dahi nefronda hipertrofi mevcuttur. Diyabetik nefropati, glomeruloskleroz ve mezangial matris artışı ile karakterizedir. Büyüme faktörlerinin, diyabetik nefropati gelişiminde rol oynadığı kabul görmüştür [48].

Diyabetik nefropatide, büyüme faktörlerinden TGF- β 1' in yapımı ilk olarak başlamakla birlikte en yüksek oranda arttığı saptanmıştır [49]. TGF- β ' nin uyarılması erken evrelerde glomerüler hipertrofi gelişimine, kronik fazda ise mezangiyal matris birikimine neden olur [50]. Angiotensin II ve hiperglisemi tarafından uyarılan protein kinaz C (PKC) aracılığıyla, TGF- β 1 latent formundan aktif duruma geçer [51]. Sonraki aşamada ise TGF- β 1, ECM bileşenlerinin artmış sentezi ve azalmış yıkımı sonucu ECM birikimine yol açar [52]. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), angiogenesis ve mikrovasküler geçirgenliği arttıran güçlü bir sitokindir. VEGF artışının hiperfiltrasyon, proteinüri ve glomerüler hipertrofi ilişkili olduğu gösterilmiştir [53].

İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-18 (IL-18) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin diyabetik nefropati gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir [54]. Ayrıca deneysel diyabet modellerinde platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) [55], connective tissue growth factor (CTGF) [56] gibi diğer sitokinler de diyabetik nefropati patogenezi ile ilişkili bulunmuştur.

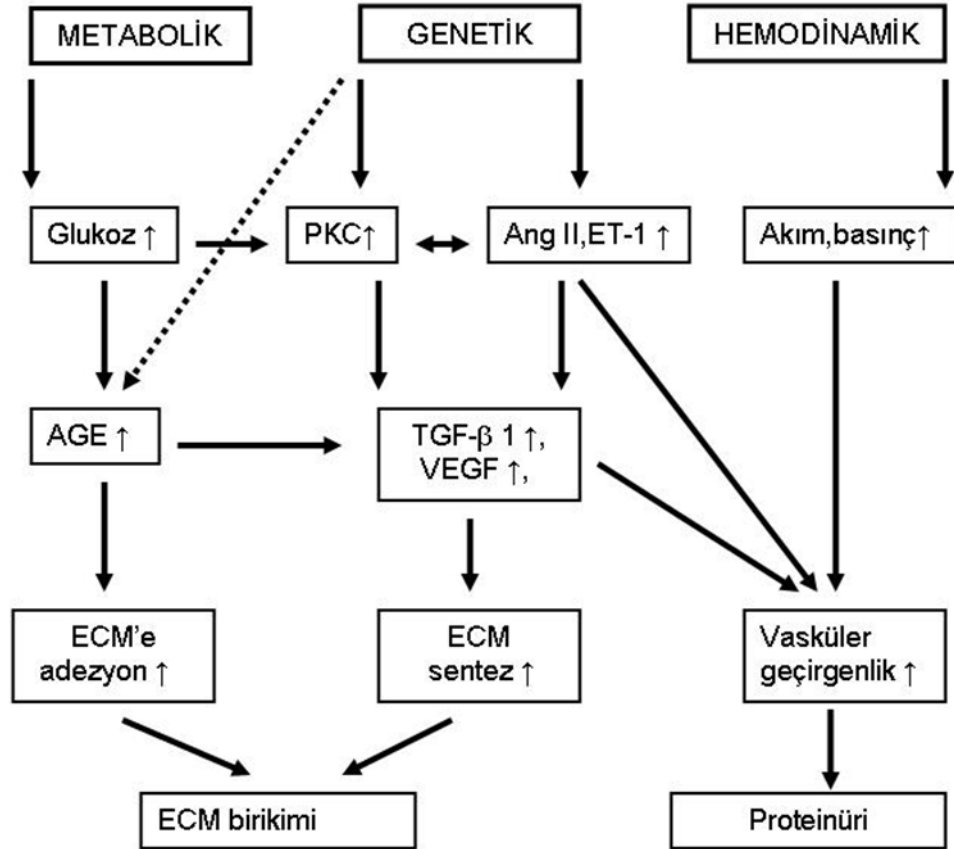
2.12.5. Oksidatif Stres

Hücre hasarına yol açan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile hasarı önleyici antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması tip 2 diyabetteki vasküler değişikliklerin esas sorumlusudur [57]. Diyabetin, nefropati dahil tüm mikro ve makrovasküler komplikasyonları bu vasküler değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır [42].

Hiperglisemi ile artan ROS yapımına rağmen plazma ve hücre içi antioksidan enzim (glutatyon, askorbik asit, E vitamini, katalaz, süperoksid dismutaz) kapasitesi azalmaktadır [57]. Artan ROS ile birlikte hücre zarı lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, renal vazokonstriksiyonu ve DNA hasarı meydana getirirler [58]. Lipid peroksidasyonu ile oluşan prostaglandinler, renal vazokonstriksiyon ve nefronda hemodinamik değişikliklerden sorumludur [59].

Nefropati gelişimi üzerinde, Reaktif oksijen ürünlerinin etkileri aşağıda sıralanmıştır:

- ROS' un podositlerde VEGF sentezini arttırmasıyla, podositlerin makromoleküllere geçirgenliği artar ve proteinüriye neden olur [60] .
- ROS, TGF- β 1 aracılığıyla ECM protein sentezini arttırır [61, 62].
- ROS' un yol açtığı lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan bazı prostoglandinler şiddetli renal vazokonstriksiyona neden olmaktadır [59].
- ROS membran lipidlerinin peroksidasyonu ile da vasküler geçirgenliği arttırmaktadır [42].
- Hiperlipidemi varlığında ROS, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu ve ateroskleroza hızlandırabilir [42].
- Hiperglisemi varlığında ROS, PKC aktivasyonu ile başlayan yolları uyarır [60].



Şekil 2.2. Diyabetik nefropati patogenezi [25]. PKC: Protein kinaz C, Ang II: Anjiotensin II, ET-1: Endotelin 1, AGE: İleri glikozilasyon son ürünleri, ECM: Ekstrasellüler Matris, TGF-β1: Transforming Growth Factor Beta 1, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

2.12.6. Genetik

Ailevi yatkınlık, genetik bir bozukluğun varlığını düşündürmekle birlikte, diyabetik nefropati gelişimiyle ilişkilendirilebilecek bir gen açıkça gösterilememiştir. En çok üzerinde durulan ACE gen polimorfizminin, diyabetik nefropati ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir [63, 64].

2.13. Diyabetik Nefropati'nin Korunma ve Tedavisi

Diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol mikroalbuminüri gelişme riskini azaltmakla birlikte makroalbuminüri geliştikten sonra glisemik

kontroldeki iyileşmenin renal hastalığın ilerlemesinin yavaşlatıp yavaşlatmayacağı aydınlatılmış değildir [12].

Diyabetik hastalarda birçok çalışmada albumin ekskresyonunu azaltmada ve renal fonksiyondaki düşüşü yavaşlatmada kan basıncı kontrolünün etkinliği gösterilmiştir. Proteinürisi olmayan diyabetik hastalarda kan basıncı 130/85 mmHg' nin altında, mikro veya makroalbuminürisi olan hastalarda daha düşük kan basıncı (125/75 mmHg) hedeflenmelidir. Herhangi bir ajanla kan basıncı kontrolü önemli olmakla birlikte kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak ilaç spesifik etki sadece ACE inhibitörleri ve ARB' ler ile gösterilmiştir [12]. ACE inhibitörleri ve ARB'ler diyabetik hastalarda mikroalbuminüriden makroalbuminüriye geçişi yavaşlatırlar. Tedavi başlanan mikroalbuminüri hastalarda mikroalbuminüri kaybolana dek veya maksimum doza ulaşana dek ilacın dozu artırılır [12]. Mikro veya makroalbuminürisi olan hastalarda protein kısıtlaması (0,8 gr/kg/gün) Amerikan Diyabet Birliği tarafından önerilmektedir. Ayrıca hasta sigara içiyorsa bırakması konusunda uyarılmalıdır. Hiperlipidemi varlığında hastalarda antilipidemik tedavi verilmelidir.

2.14. D Vitaminini Metabolizması

Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir.

Vitamin D ve metabolitleri, kemik sağlığı ve mineral metabolizmasında görev alan, yağda eriyen, vitaminlerden çok hormon ve hormon öncüleridir. Çünkü uygun biyolojik ortamda endojen olarak sentez edilebilir [65]. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan vitamin D' nin büyük bir önemi yoktur. Çünkü normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95' i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Deride ultraviyole ışığın etkisiyle 7-dehidrokolesterolden fotosentez yoluyla kolekalsiferol oluşur. Derideki vitamin D üretimi, ultraviyole ışığın deriye ulaşımını engelleyen nedenler ve deriye penetrasyonunu bozan melanin ve yüksek koruma faktörlü güneş yağları ile azalır [65].

Hayvansal gıdalarda alınan ve deride sentezlenen D vitamini, D₃ (kolekalsiferol) formunda iken, bitkisel gıdalardan alınan D vitamini, D₂ (ergokalsiferol) formundadır. Vitamin D₂ ve D₃ büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isimle; D vitamini olarak adlandırılırlar. Bu iki formun insanda eşit derecede biyolojik aktivitesi vardır ve vitamin D tarafından aktive edilir. D vitamini; ister deride sentezlensin, ister ince barsaktan absorbe edilsin dolaşıma katılır ve karaciğerde sentezlenen α -globulin olan vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır [65]. D vitamininin sadece %1-3' ü serbest formdadır.

D vitamininin hedef dokudaki reseptörlerinde etki gösterebilmesi için önce karaciğerde sitokrom P450-25 hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi D vitamini' ne ve sonra böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25-dihidroksi D vitamini' ne (aktif vitamin D) dönüşümü gereklidir. Kalsitriol olarak bilinen, kalsiyum-fosfor homeostazından sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif formu 1,25(OH) D vitaminidir.

Aktif olarak etki gösteren 1-25(OH) D₃ molekülü olmasına rağmen D vitamini metabolizmasının ve vücut depolarının değerlendirilmesinde plazma 25(OH) D₃ düzeyi önemli bir parametredir [66]. 25(OH) D₃' ün plazma yarı ömrü 20 iken, biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH) D₃' ün yarı ömrü 3-6 saattir. Bu nedenle D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için 1,25(OH) D₃ ideal değildir [67, 68].

Vücutta vitamin D (25 OH D₃) eksikliği klinik öneme sahiptir. Vitamin D, kemik sağlığı ve mineral metabolizması dışında da önemli bir role sahiptir. Vitamin D reseptörleri kardiyak doku dahil olmak üzere bir çok dokuda yaygın bulunur. Vitamin D'nin önemli rollerinden birisi de kardiyovasküler sistem üzerine etkisidir. Özellikle vasküler kalsifikasyon, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca Vitamin D' nin tanımlanmamış birçok yeni fonksiyonu bulunmaktadır. Bunların başlıcaları, immun sistem düzenlenmesi üzerine etkisi, nöron koruyucu etkisi, hücre proliferasyonunun önlenmesi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzenlenmesiyle kardiyak hipertrofiyi azaltıcı etkileridir. Kalsitriol doza

bağımlı olarak TNF- α ve IL-6 ın sekresyonunu baskılar [69, 70] ve C-reaktif proteinin sentezini düzenler. C-reaktif protein ateroskleroz gelişiminde önemlidir.

Birçok çalışmada 25(OH) D3' den 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH) D3'e dönüşümünün sadece böbreklerde olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Renal hücreler dışında deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve vitamin D reseptörü bulunmaktadır.

2.15. D Vitamini Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH) D3, D vitamininin en önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir [71]. 1,25(OH) D vitamini, DBP' ye bağlanarak hedef dokulara taşınır.

1,25(OH) D3 biyolojik etkisini vitamin D reseptörüne bağlanarak gösterir. Vitamin D reseptörü nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir [65].

VDR' leri barsak, kemik, böbrek dışında cilt, hipofiz bezi, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, meme, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH) D3 üreten yerlerdir [71, 72].

VDR' nin 1,25(OH) D3'e afinitesi diğer vitamin D metabolitlerine göre yaklaşık 3 kat daha fazladır. Vitamin D metabolitlerinin normal şartlar altında reseptör bağımlı olayları stimüle ettiği düşünülmemektedir. Ancak, vitamin D toksisitesi durumunda, anlamlı bir şekilde artmış olan 25(OH) D3, VDR ile direkt etkileşerek ve vitamin D bağlayıcı proteinden 1,25(OH) D3 ile yer değiştirerek, aktif hormonun biyoyararlanımını arttırmasını sağlayarak hiperkalsemiye yol açabilir [65].

25(OH) D veya 1,25(OH) D vitamininin total miktarının dolaşımında yalnız %1' inin serbest bulunması, Vitamin D intoksikasyonuna karşı koruyucu mekanizmadır [73].

2.16. D Vitamini Eksikliği

Vitamin D eksikliğinin klinik tablosu deride azalmış vitamin D üretimi, diyetteki alım yetersizliği, D vitamini kaybının artması, vitamin D aktivasyonunda bozulma veya 1,25(OH) D₃' ün biyolojik etkisine dirençten kaynaklanabilir [65].

Azalmış vitamin D etkisi [65]:

- Vitamin D eksikliği; deride üretimin bozulması, diyetteki eksiklik, malabsorbsiyon
- D vitamini kaybının artması; artmış metabolizma (barbitüratlar, fenitoin, rifampisin), artmış enteropatik dolaşım
- Bozulmuş 25-hidroksilasyon; karaciğer hastalığı, izoniyazid
- Bozulmuş 1 α -hidroksilasyon; hipoparatiroidi, renal yetmezlik, ketokonazol, 1 α -hidroksilaz mutasyonu, onkojenik osteomalazi, X'e bağlı hipofosfatemik rikets
- Hedef organ direnci; Vitamin D reseptör mutasyonu, fenitoin

25 (OH) D vitamini düzeyi; 20 ng/ml' den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir [1].

2.17. D Vitamini Fonksiyonları

Son 15-20 yılda yapılan çalışmalar, vitamin D' nin endokrin sistemde kalsiyum-fosfor homeostazını sağlaması dışında, farklı sistemler üzerine de etkileri olduğunu göstermiştir. Bu etkileri ise non-kalsemik etkiler olarak tanımlanabilir. Böbrek, kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerine etkisi

mevcuttur [74]. Vitamin D' nin bu geniş etki spektrumu, vitamin D reseptörünün tüm dokularda eksprese olmasına bağlanır.

Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin ve NF-κB yolağının regülasyonunu sağlaması vitamin D' nin non-kalsemik etkisine örnek olarak sayılabilir. Bu iki yolak da patolojik süreçlerin tetik mekanizmaları olarak bilinir [75, 76].

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemindeki anjiotensin II, kardiovasküler sistem ve böbrekte fizyolojik ve patolojik fonksiyonların temelini oluşturur [77, 78]. NF-κB ise transkripsiyonda etkindir ve immün sistem cevabının regülasyonunda görev alır [79]. Birçok gen nükleer faktör-κB tarafından regüle edilir. İnflamasyon, proliferasyon ve fibrozisde de bu genler etkilidir ve böbrek hastalarında anahtar role sahiptir [80].

2.17.1. Kalsiyum Metabolizması ile İlgili Fonksiyonları

25(OH) D3 düzeyi kritik bir seviyenin altına indiğinde veya barsaktan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda Parathormon (PTH) düzeyi artar. Artan PTH düzeyi ile birlikte kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artar. Ayrıca böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimini uyararak olarak 1,25(OH) D vitamini düzeyini artırır. 1,25(OH) D3 intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini uyarır.

1,25(OH) D vitamininin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. PTH ve 1,25(OH) D vitamini reseptörü matür osteoklastlarda yoktur. PTH ve 1,25(OH) D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar. Böylece osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B) ligandının üretimi uyarılır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklastların matür osteoklastlara değişimini meydana getirir [81].

1,25(OH) D vitamininin böbrek üzerindeki kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü hakkında halen bilinmeyen noktalar vardır [71, 82].

2.17.2. Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları

D vitamininin birçok hastalığın gelişmesini engellediği veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, prostat ve kolorektal kanser gibi birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişiminde etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir [83-86].

Enterosit, osteoblast ve distal renal tübülüslerin hücre nükleusları dışında da birçok dokuda 1,25(OH) D vitamininin lokal olarak üretildiği ve bu dokularda aynı zamanda VDR reseptörleri de gösterilmiştir [87].

Tablo 2.2. 1,25(OH) D vitamininin hedef hücreleri [87].

Kanıtlanmış	Varsayılan
Enterosit(ince bağırsak)	Adacık hücreleri
Osteoblast Mide	Endokrin hücreleri
Distal renal tubulus	Hipofiz hücreleri
Paratiroid hücreler	Over hücreleri
Ciltteki keratinositler	Plasenta
Promiyelosit, Monosit	Beyin (hipotalamus)
Lenfosit	Epididimis
Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
Shell gland	Aortik endotelial hücreler
Tavuk korioalantoid membranı	Cilt fibroblastları

D Vitamini Kanser İlişkisi

D vitamininin meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiyeye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir [88].

D Vitamini Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri üzerine etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir [89, 90].

D vitamini eksikliğinin özellikle vasküler kalsifikasyon, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kardiyak hipertrofiyi azaltıcı etkisini, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzenlenmesiyle meydana getirdiği bilinmektedir.

Ayrıca, D vitamini eksikliği durumunda T helper-1 (Th1) hücreleri üzerinden interferon gamma salınımına bağlı olarak aktif makrofajlar üzerinden interlökin-1 beta, interlökin-6, TNF-alfa gibi enflamatuar sitokinlerin düzeylerinde artış olduğu, bu durumun LDL oksidasyonunu arttırdığı, aterom plağının stabilizasyonunda bozulma ve yırtılma sonucunda tromboz riskinin arttığı ileri sürülmektedir.

D Vitamini, Raşitizm, Osteoporoz ve Osteomalazi İlişkisi

25(OH) D3 vitamini kritik bir seviyenin altına indiğinde veya hipokalsemiye PTH sentezlenmesi uyarılır. Artan PTH düzeyi ile birlikte kalsiyumun böbrekten geri emilimi artarken, fosfor geri emilimi azalır, plazma fosfor düzeyi düşer. Ayrıca artan PTH böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimini uyararak 1,25(OH) D vitamini düzeyini artırır. 1,25(OH) D3, intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini uyarır. Organizma için serum kalsiyum seviyesi daha önemli olduğundan artmış PTH ve artmış 1,25(OH) D3, kemiklerden de kalsiyum mobilizasyonunu arttırarak, serum kalsiyum seviyesini normal aralıklarda tutmaya çalışır.

Bozulmuş kalsiyum-fosfor metabolizması ve 25(OH) D3 eksikliğiyle artan PTH ve 1,25(OH) D3 sonucu bozulan kalsiyum-fosfor metabolizması, osteopeni, osteoporoz ve çocuklarda raşitizm, erişkinde ise osteomalazi gelişiminden sorumludur.

D Vitamini İmmün Sistem ve Otoimmün Hastalık İlişkisi

D vitamin reseptörlerinin, periferik kan mononükleer hücrelerinde saptanmasıyla, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur [91, 92].

D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Multiple skleroz, sjögren sendromu, romatoid artrit, tirodit ve crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıkların, D vitamini eksikliği ile insidansının ve şiddetinin arttığı bilinmektedir [87, 93, 94].

D Vitamini Diyabet İlişkisi

➤ Tip 1-Diyabet

CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th1 diferansiyasyonu ve böylece proenflamatuar sitokinlerin aktivasyonu, pankreasın beta hücresinin destrüksiyonundan sorumlu olan mekanizmalardan birisidir. Aktif D vitamini ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th1 egemenliğini engellediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

➤ Tip 2-Diyabet

D vitaminini, doğrudan veya dolaylı olarak beta hücre fonksiyonunu iyileştirebilir. Beta hücrelerinde VDR geni ve 1-alfa hidroksilaz geni ekspresyonu olması, doğrudan etkisinin kanıtı olabilir.

Tip 2 DM' li olguların sistemik enflamasyon ile birlikte olduğu bilinmekte olup ve enflamasyonun da insülin direnci ile ilişkisi bildirilmiştir [95]. D vitamininin, insülin direnci veya sitokin ile beta hücre yaşamına olumlu etkileri mevcuttur.

D Vitamini Enfeksiyöz Hastalıklar İlişkisi

Tüberküloz enfeksiyonu, D vitamininin enfeksiyonlarla arasında ki ilişkinin incelendiği ilk prototiptir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda D

vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz değil, aynı zamanda otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için risk oluşturduğu bildirilmiştir [96-98].

Serum 25(OH) D vitamin düzeyi yükseldiğinde, aktif D vitamini sentezi için yeterli substrat sağlanmış olur ve 1-alfa hidrosilaz enzimiyle aktif D vitamini sentezi başlar. 1,25(OH) D₃' nin nükleer VDR' ye bağlanması ile monosit, makrofaj, antijen sunan hücre, dendritik hücre, lenfositlerdeki immünolojik durum ve inflamatuvar cevap düzenlenir [99]. Ayrıca makrofajlarda lokal olarak üretilen aktif D vitamini; aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden ise immünglobinlerin salgılanmasını sağlar.

D Vitamini Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi

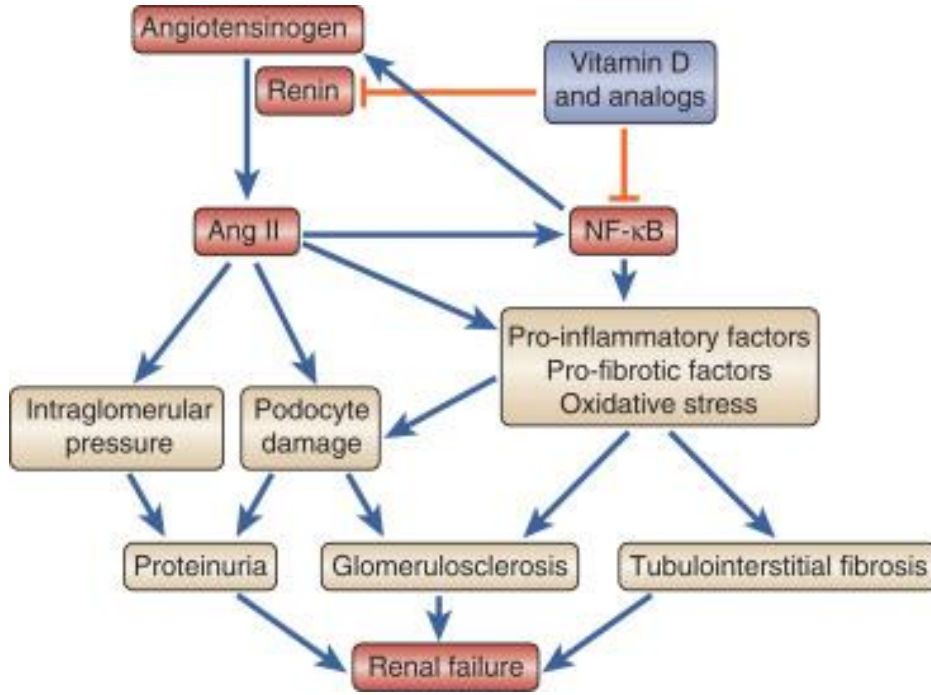
D vitamininin, kalsiyum-fosfor homeostazını sağlaması dışında böbrek, kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerine etkisi mevcuttur [74].

Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin ve NF-κB yolağının regülasyonunu sağlaması vitamin D' nin non-kalsemik etkisine örnek olarak sayılabilir. Bu iki yolak da patolojik proseslerin tetik mekanizmaları olarak bilinir [75, 76] ve renal hasarlanmaya neden olan en önemli iki yolaktır.

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemindeki anjiotensin II, kardiyovasküler sistem ve böbrekte fizyolojik ve patolojik fonksiyonların temelini oluşturur [77, 78]. Nükleer faktör-κB ise transkripsiyonda etkindir ve immün sistem cevabının regülasyonunda görev alır [79]. Bir çok gen NF-κB tarafından regüle edilir. İnflamasyon, proliferasyon ve fibrozisde de bu genler etkilidir ve böbrek hastalarında anahtar role sahiptir [80].

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemini ve NF-κB aktiivasyonu pro-fibrotik ve pro-inflamatuvar faktör, oksidatif stres artışına ve podositlerde hasara neden olur. Ayrıca anjiotensin II glomerülde hemodinamik etki ile proteinüride artışa neden olur. Anjiotensin II, NF-κB' yi aktive eder. Aktive olmuş NF-κB' de anjiotensinojen üretimini uyararak bir kısır döngü meydana

getirir. Vitamin D ve analogları renin ekspresyonunu inhibe ederek anjiotensinojenden anjiotensin II dönüşümünde ve NF- κ B' yi suprese ederek anjiotensinojen üretiminde azalmaya neden olarak bu kısır döngünün kırılmasını sağlar [100].



Şekil 2.3. D vitamini ve analoglarının böbrek koyurucu etki mekanizması

[100]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 19.01.2016 tarihinde 80558721/G-131 numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır

3.2. Hasta Seçimi

Çalışma, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalına 31 Aralık 2013 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında başvurmuş diyabetik nefropati nedeni takip edilen hastalarda yapıldı.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine uygun olarak tip 2 DM tanısı konularak tedavi edilen, son iki poliklinik kontrolünde mikroalbuminürisi (>30 mg/gün) olan, diyalize girmeyen (EVRE 1-4) hastaların dosyaları incelendi. Öykü, fizik muayene, laboratuvar değerlendirmesi ve oftalmolojik muayenede diyabetik retinopatisi olan hastalar, diyabetik nefropati tanısı ile çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların geçmişe yönelik dosyaları tarandı. 25(OH) D3 düzeyi düşük (20<ng/ml yada <50 nmol/L) ve 25(OH)VİT D3 düzeyi normal olan 2 ayrı grup oluşturuldu. Malignitesi olan, karaciğer rahatsızlığı olan, Serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş olan, proteinüri >3 gr/gün olan, EF (ejeksiyon fraksiyon) <%50 olan ve diyaliz uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

25(OH) D3 düzeyi normal olan hastaların verileri ile 25(OH) D3 düzeyi düşük (<20 ng/ml yada <50 nmol/L) olup, 3 ay boyunca haftalık 50.000 ünite D vitamini replasmanı yapılmış, sonrasında 25 (OH) D3 düzeyi 20 ng/ml (50 nmol/L)' nin üzerinde olan hastalara yeterli replasman sağlandığı düşünülerek replasman öncesi ve replasman sonrası verileri kaydedildi. D

vitamini replasmanı sonrası 25(OH) D3 düzeyi 20 ng/ml (50 nmol/L)' den düşük olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Her hastanın kliniğimizde ölçülen ilk 25(OH) D3 düzeyi kullanıldı, çoklu ölçümler dikkate alınmadı.

Çalışmaya diyabetik nefropatisi bulunan 11' i kadın,14' ü erkek 25 25(OH) D3 düzeyi normal hasta; 32' si kadın, 19' u erkek 51 25(OH) D3 düzeyi düşük (<20 ng/ml yada <50 nmol/L) hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Diyabetik nefropatili hastalar
- Erişkin yaş grubunda olması (18 yaş üzeri)

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- SVO
- Malignite
- EF< %50
- Karaciğer hastalığı
- Proteinüri > 3 gr/gün olan
- Diyaliz uygulanan hastalar
- Akut böbrek yetmezliği olan hastalar
- Persistan idrar yolu enfeksiyonu olanlar
- Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar

3.3. Hasta Grubu Materyalleri

3.3.1. Antropometrik Ölçümler

Hastaların boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yüzey alanı (VYA) kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek [(ağırlık/boy²) (kg/m²)] hesaplandı.

Vücut Yüzey Alanı; DuBois ve DuBois Formülü ile boy ve ağırlık girilerek hesaplanmıştır (ağırlık: kg cinsinden, boy: santimetre cinsinden).

$$VYA: (\text{ağırlık}^{0.425} \times \text{boy}^{0.725}) \times 0.007184$$

3.3.2.Biyokimyasal Ölçümler

Vitamin D tedavisi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen biyokimyasal parametreleri kaydedildi.

- Hemogram
- Biyokimya(Ca, P, Albumin, ALP, AST, ALT, GGT, LDH, Glukoz, BUN, Kreatinin, Na, Potasyum, Klor, Total Protein, Ürik asit)
- Lipid profili (HDL, LDL,TG, Total Kolesterol)
- Spot idrar albumin/ kreatinin/fosfor
- HbA1c
- PTH
- 25 (OH) D3 düzeyi
- 1,25(OH) D3 düzeyi
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- CRP

Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) düzeylerini araştırmak üzere ESOGÜTF Hematoloji Laboratuvarında ilgili parametre ile ilgili kitler kullanılarak standart yöntemle çalışılmıştır.

Sodyum (Na), potasyum (K), klor, glukoz, kan üre azotu (Bun), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), albumin, total protein, ürik asit, total kolesterol, HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein), LDL, Trigliserit (TG), PTH düzeyleri ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır.

25 Hidroksi vitamin D Farmakoloji Laboratuvarında IDS (İmmunodiagnostik sistem), 1,25-hidroksi vitamin D EIA (enzim immunoassay) kiti ile Biotec marka cihazda çalışılmıştır.

HbA1c: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ölçülmüştür.

Spot idrar da albumin; immunotürbidimetrik yöntemle, fosfor; fotometrik yöntemle, kreatinin; jaffe yöntemine dayalı bir kinetik kolorimetrik testle ESOGÜTF Biyokimya Labaratuarında ölçülmüştür.

TPR %= 100 x (1-idrar fosfor x serum kreatinin / idrar kreatinin x serum fosfor) formülü kullanarak hesaplanmıştır.

Albuminüri (mg/gün); (spot idrar albumin (mg/L)/ spot idrar kreatinin (mg/dl)) x 100 oranı kullanılarak hesaplandı.

GFH (ml/dk/1.73m²), aMDRD formülü kullanılarak hesaplandı.

aMDRD: 186 x (serum kreatinin)^{-1.154}x(yaş)^{-0.203}x (0.742 kadın) x (1,210 siyah ırk)

3.3.3. EKO

Ekokardiyografik çalışmalar Acuson Sequoia C256 (Mountain View, California, USA) Eko cihazı ile 3V2c prob kullanılarak yapıldı. Tüm olgulara vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası değerlendirmeleri standart ekokardiyografik yöntemlerle yapılmıştır.

Ekokardiyografi aleti tarafından modifiye Simpson yöntemi ile otomatik olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı.

M-Mode ekokardiyografik ölçümler Amerika Ekokardiyografi Derneğinin M-mode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı. M-Mode ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyedeyken yapıldı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlıkları (İVSd) (SVADd), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (SVDSÇ-SVSSÇ) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Bu ölçümlerden elde edilen veriler ile sol ventrikül kitlesi (SVK) Devereux formülüne göre hesaplanmıştır.

$$SVK = (0.8X(1.04(SVDSÇ+İVSd+SVADd)^3 - (SVDSÇ)^3)+ 0.6$$

SVDSÇ; Sol ventrikül diyastol sonu çapı

İVSd; Diyastolde interventriküler septum kalınlığı

SVADd; Diyastolde sol ventrikül arka duvar kalınlığı

Sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) = Sol ventrikül kitlesi, vücut yüzey alanına bölünerek hesaplandı (SVK/VYA).

Sistolik kasılma ve sol ventrikül boşluğundaki boyut değişikliğinin yüzdesini gösteren fraksiyonel kısalma (FS);

$\%FS = (SVDSÇ - SVSSÇ) / SVDSÇ \times 100$ formülü ile hesaplandı.

SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD), median (%25-75 persentil), kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren iki gruptan oluşmuş bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında "Independent Samples T-Test", normal dağılım göstermeyen değişkenlere ise "Mann-Whitney U Testi" kullanıldı. Ayrıca normal dağılım gösteren bağımlı değişkenlere "Paired T-Test", normal dağılım göstermeyen değişkenlerde "Wilcoxon Signed Rank" testleri kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistlik 21.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL).

4. BULGULAR

Çalışmamıza Diyabetik nefropatisi bulunan toplam 76 hasta dahil edildi. 25 hastanın 25 (OH) D3 düzeyi normal, 51 hastanın 25 (OH) D3 düzeyi düşük saptandı. 25 (OH) D3 düzeyi düşük (<20 ng/ml yada <50 nmol/L) 51 hastanın replasman sonrası 3. ay sonunda ki labaratuvar verileri ve 6. ay sonundaki ekokardiyografik verileri kaydedildi.

25(OH) D3 düzeyi normal 25 hastanın 11' i kadın, 14' ü erkek olarak saptanırken, 25 (OH) D3 düzeyi düşük (<20 ng/ml yada <50 nmol/L) 51 hastanın 32' si kadın, 19' u erkek olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Gruplar hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi kronik hastalık varlığı açısından değerlendirildiğinde 25 (OH) D3 düzeyi normal olan grup ile 25 (OH) D3 düzeyi düşük olan grup arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

25 (OH) D3 düzeyi düşük hastaların yaş ortalaması $56,45\pm 9,50$ yıl, 25 (OH) D3 düzeyi normal hastaların yaş ortalaması $58,96\pm 14,91$ yıl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

25 (OH) D3 düzeyi düşük olan grubun ortalama kilosu $85,16\pm 17,59$ kg olarak saptanırken, 25(OH)VİT D3 düzeyi normal olan grubun ortalama kilosu $78,32\pm 12,74$ kg saptandı. İki grup arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından değerlendirildiğinde 25 (OH) D3 düzeyi düşük olan grubun VKİ'si $32,00$ ($27,00-34,00$) kg/m^2 , 25 (OH) D3 düzeyi normal grubunun 27 ($25,50-29,50$) kg/m^2 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

25 (OH) D3 düzeyi düşük olan grubun GFH' i $54,00$ ($36,00-82,00$) ml/dk/1.73m^2 , 25 (OH) D3 düzeyi normal grubunun GFH' i $55,00$ ($44,00-91,00$) ml/dk/1.73m^2 olarak saptandı. İki grup arasında GFH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

25(OH) D3 düzeyi normal ve düşük olan grup arasında VYA açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Çalışmaya alınan 25 (OH) D3 düzeyi normal olan grubun ve 25 (OH) D3 düzeyi düşük olan grubun demografik özellikleri Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

		N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	P
Yaş (yıl)	D vitamini düşük	51	56,45±9,50	58,00 (50,00-63,00)	0,376*
	D vitamini normal	25	58,96±14,91	61,00 (52,50-68,00)	
Kilo (kg)	D vitamini düşük	51	85,16±17,59	82,00 (73,00-95,00)	0,088*
	D vitamini normal	25	78,32±12,74	77,00 (72,50-87,00)	
VKI (kg/m ²)	D vitamini düşük	51	31,73±7,53	32,00 (27,00-34,00)	0,018 **
	D vitamini normal	25	27,96±4,08	27,00 (25,50-29,50)	
VYA (m ²)	D vitamini düşük	51	1,90±0,19	1,92(1,76-2,01)	0,461*
	D vitamini normal	25	1,86±0,19	1,85 (1,79-1,95)	
GFH (ml/dk/1.73m ²)	D vitamini düşük	51	57,92±24,47	54,00 (36,00-82,00)	0,472**
	D vitamini normal	25	64,76±32,72	55,00 (44,00-91,00)	

* T-Test, Mean±Std.

** Mann-Whitney u Test, Median (%25-%75)

25(OH) D3 düzeyi düşük ve normal olan grup arasında İVSd, FS, EF, SVADd açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sol ventrikül kitlesi açısından değerlendirildiğinde 25 (OH) D3 düzeyi düşük olan grubun ortalama sol ventrikül kitlesi 241,56±65,2 g, 25 (OH) D3 düzeyi normal grubun ise 192±63,9 g olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$).

Sol ventrikül kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde 25 (OH) D3 düzeyi düşük olan grubun ortalama sol ventrikül kitle indeksi $126,44 \pm 31,03$ g/m², 25 (OH) D3 düzeyi normal grubun ise $103,17 \pm 34,35$ g/m² olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005).

Çalışmaya alınan 25 (OH) D3 düzeyi normal ve 25(OH) D3 düzeyi düşük olan grubun ekokardiyografik parametreleri Tablo 4.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik incelemeye ait bulguları

		N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	P
İVSd (mm)	D vitamini düşük	50	11,11±1,45	11 (10-12)	0,141**
	D vitamini normal	23	10,43±1,83	11 (9-12)	
FS (%)	D vitamini düşük	26	34,38±3,3	33 (32,75-36)	0,183**
	D vitamini normal	13	35,61±3,25	36 (33,5-37)	
EF (%)	D vitamini düşük	50	62,38±3,92	62 (60-65)	0,237**
	D vitamini normal	23	63,6±5,48	64 (62-66)	
SVADd (mm)	D vitamini düşük	50	10,88±1,46	11 (10-12)	0,026**
	D vitamini normal	23	9,91±1,78	10 (9-11)	
Sol ventrikül kitesi (g)	D vitamini düşük	50	241,56±65,2	229 (193,5-283,75)	0,003*
	D vitamini normal	23	192±63,9	183 (129-242)	
Sol ventrikül kitle indeksi (g/m ²)	D vitamini düşük	50	126,44±31,03	121,5 (105,5-150,5)	0,005*
	D vitamini normal	23	103,17±34,35	103 (74-130)	

* T-Test, Mean±Std.

** Mann-Whitney u Test, Median (%25-%75)

Albuminüri açısından değerlendirildiğinde 25(OH) D3 düzeyi düşük olan grubun albuminüri değeri 280 (60-785) mg/gün, 25(OH) D3 düzeyi

normal grubunun 106 (38,5-776) mg/gün olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

25(OH) D3 düzeyi düşük olan grubun PTH değeri 52,00 (35,00-85,40) pg/ml, 25 (OH) D3 düzeyi normal grubunun 50,00 (35,00-69,50) pg/ml olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

25(OH) D3 düzeyi normal ve düşük olan gruplar arasında 1,25(OH) D3 ve HbA1c açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan 25(OH) D3 düzeyi normal ve 25(OH) D3 düzeyi düşük olan grubun 25(OH) D3, 1,25(OH) D3, PTH, HbA1c, albuminüri ve TPR değerleri Tablo 4.3' de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan hastaların 25(OH) D3, 1,25(OH) D3, PTH, HbA1c, albuminüri ve TPR değerleri

		N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	P
25 (OH) D3 (ng/ml)	D vitamini düşük	51	9,91±4,49	8,99 (6,62-13,00)	0,000**
	D vitamini normal	25	32,25±8,90	28,80 (26,00-37,50)	
1,25(OH) D3 (ng/ml)	D vitamini düşük	51	37,28±37,94	23,20 (12,00-43,50)	0,077**
	D vitamini normal	25	57,56±57,98	33,00 (18,45- 68,80)	
Parathormon (pg/ml)	D vitamini düşük	51	72,69±63,26	52,00 (35,00-85,40)	0,596**
	D vitamini normal	25	63,19±62,05	50,00 (35,00-69,50)	
HbA1c (%)	D vitamini düşük	51	8,13±2,23	7,29 (6,48-9,59)	0,436**
	D vitamini normal	25	8,23±1,74	8,02 (6,72-8,98)	
Albuminüri (mg/gün)	D vitamini düşük	51	651,8±829,14	280 (60-785)	0,269**
	D vitamini normal	25	497,8±698,55	106 (38,5-776)	
TPR (%)	D vitamini düşük	51	77,41±12,06	80 (70-86)	0,482**
	D vitamini normal	25	78,8±11,95	83(70-87,5)	

* T-Test, Mean±Std.

** Mann-Whitney u Test, Median (%25-%75)

25(OH) D3 düzeyi normal ve düşük olan gruplar arasında glukoz, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, ALP, GGT, LDH ve ürik asit açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

25(OH) D3 düzeyi düşük ve normal grup arasında lipid profili (HDL, LDL, TG, kolesterol) açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal parametreleri

		N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	P
Glukoz (mg/dl)	D vitamini düşük	51	158,62±61,86	149,00 (103,00-196,00)	0,426**
	D vitamini normal	25	146,08±60,17	142,00 (95,50-182,00)	
Kan üre azotu (mg/dl)	D vitamini düşük	51	23,71±11,12	22,00 (15,00-30,00)	0,419**
	D vitamini normal	25	21,91±11,65	21,00 (13,00-27,50)	
Kreatinin (mg/dl)	D vitamini düşük	51	1,32±0,64	1,15 (0,80-1,70)	0,699**
	D vitamini normal	25	1,2716±0,61988	1,16 (0,84-1,51)	
Albumin (gr/dl)	D vitamini düşük	51	4,16±0,44	4,2 (3,9-4,4)	0,24*
	D vitamini normal	25	4,03±0,45	4,1 (3,65-4,4)	
Total protein (gr/dl)	D vitamini düşük	51	7,21±,59	7,21 (6,77-7,67)	0,266*
	D vitamini normal	25	7,04±0,65	7,03 (6,78-7,52)	
Kalsiyum (mg/dl)	D vitamini düşük	51	9,61±0,56	9,58 (9,2-10)	0,190**
	D vitamini normal	25	9,48±0,76	9,49 (8,87-9,83)	
Fosfor (mg/dl)	D vitamini düşük	51	3,64±0,59	3,74 (3,18-4,05)	0,774**
	D vitamini normal	25	3,69±0,75	3,6 (3,22-4,06)	
AST (U/L)	D vitamini düşük	51	20,61±7,25	19 (16-23)	0,842**
	D vitamini normal	25	21,92±9,03	19 (15,5-28,5)	
ALT (U/L)	D vitamini düşük	51	20,69±9,84	19 (14-24)	0,611**
	D vitamini normal	25	21,04±12,25	16 (13-26)	
LDH (U/L)	D vitamini düşük	51	418,75±98,30	394 (351-497)	0,096**
	D vitamini normal	25	387,04±134,09	354 (299-463)	
Ürik asit (mg/dl)	D vitamini düşük	51	6,04±1,79	6,3 (4,4-7,3)	0,165*
	D vitamini normal	25	5,4±2,02	5 (4-6,45)	
HDL (mg/dl)	D vitamini düşük	51	43,1±13,07	41(35-51)	0,41**
	D vitamini normal	25	41,92±13,7	38 (32,5-48,5)	
LDL (mg/dl)	D vitamini düşük	51	123,94±32,64	122 (98-146)	0,842*
	D vitamini normal	25	125,64±39,11	123 (98,5-152)	
TG (mg/dl)	D vitamini düşük	51	200,67±107,34	180 (125-249)	0,532**
	D vitamini normal	25	202,8±152,35	159 (111-232,5)	
T. Kolesterol (mg/dl)	D vitamini düşük	51	189,59±37,08	191 (162-211)	0,342**
	D vitamini normal	25	213,96±83,54	192 (162,5-240)	

* T-Test, Mean±Std.

** Mann-Whitney u Test, Median (%25-%75)

25(OH) D3 düzeyi düşük ve normal olan grup arasında hemoglobin, trombosit, sedimentasyon ve CRP açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan 25(OH) D3 düzeyi düşük ve normal olan grubun hematolojik parametreleri ve inflamatuvar belirteçleri Tablo 4.5' de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan hastaların hematolojik parametreleri ve inflamatuvar belirteçleri

		N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	P
Hemoglobin (gr/dl)	D vitamini düşük	51	12,6±1,68	12,5 (11,5-13,4)	0,064**
	D vitamini normal	25	13,31±1,69	13,5 (11,8-14,95)	
Trombosit ($10^3/\mu\text{l}$)	D vitamini düşük	51	270,43±81,6	255 (208-311)	0,855**
	D vitamini normal	25	267,52±74,1	259 (210-315)	
Sedimentasyon (mm/hr)	D vitamini düşük	51	32,96±20,12	30 (19-44)	0,079**
	D vitamini normal	25	27,12±22,85	19 (10.5-41)	
CRP (mg/dl)	D vitamini düşük	51	0,81±0,93	0,31 (0,3-1)	0,942**
	D vitamini normal	25	0,67±0,82	0,31 (0,31-0,69)	

* T-Test, Mean±Std.

** Mann-Whitney u Test, Median (%25-%75)

Vitamin D düzeyi düşük olan grubun D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası, laboratuvar değerleri ve ekokardiyografik incelemeye ait bulguları Tablo 4.6, Tablo 4.7 ve Tablo 4.8' de gösterildi.

Vitamin D düzeyi düşük olan hasta grubunda, D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası değerlendirilen hemoglobin, trombosit, sedimentasyon ve CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri ve inflamatuvar belirteçleri

	N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	p
Hemoglobin (gr/dl)				
tedavi öncesi	51	12,6±1,67	12,5 (11,5-13,4)	0,376**
tedavi sonrası		12,81±1,56	12,8 (11,7-13,7)	
Trombosit (10 ³ /µl)				
tedavi öncesi	51	270,43±81,6	255 (208-311)	0,073**
tedavi sonrası		286,82±81,27	287 (219-326)	
Sedimentasyon (mm/hr)				
tedavi öncesi	51	32,96±20,13	30 (19-44)	0,739**
tedavi sonrası		32,84±20,47	34 (13-46)	
CRP (mg/dl)				
tedavi öncesi	51	0,81±0,93	0,31 (0,3-1)	0,659**
tedavi sonrası		0,85±0,95	0,41 (0,31-1,06)	

* Paired t-test, Mean±Std.

** Wilcoxon Signed Rank Test, Median (%25-%75)

Vitamin D düzeyi düşük olan hasta grubunun replasman öncesi ortalama parathormon düzeyi 52 (35-85,4) pg/ml iken replasman sonrası replasman sonrası 47 (26-68) pg/ml saptandı. Parathormon düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). PTH düzeyi azalırken Ca ve P düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Ancak vitamin D replasmanı öncesi ortalama %77,41±12,06 olan TPR düzeyi replasman sonrası %84,01±10,41' a yükseldi. TPR düzeyindeki bu yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Tablo 4.8).

Vitamin D düzeyi düşük olan hasta grubunda, D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası değerlendirilen lipid profilinde (HDL, LDL, TG, kolesterol) istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri

		N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	p
Glukoz (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	158,63±61,87	149 (103-196)	0,194 **
	Tedavi sonrası		148,43±70,72	131 (104-172)	
Kan üre azotu (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	23,72±11,13	22 (15-30)	0,849**
	Tedavi sonrası		23,19±13,41	19 (14-31)	
Kreatinin (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	1,33±0,65	1,15 (0,8-1,7)	0,131**
	Tedavi sonrası		1,31±0,79	1,11 (0,74-1,59)	
Albumin (gr/dl)	Tedavi öncesi	51	4,16±0,44	4,2 (3,9-4,4)	0,476*
	Tedavi sonrası		4,20±0,38	4,2 (4-4,47)	
Total protein (gr/dl)	Tedavi öncesi	51	7,21±0,59	7,21 (6,77-7,67)	0,174**
	Tedavi sonrası		7,18±0,59	7,28 (6,83-7,53)	
Kalsiyum (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	9,60±0,56	9,58 (9,2-10)	0,394*
	Tedavi sonrası		9,53±0,51	9,5 (9,13-9,79)	
Fosfor (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	3,64±0,59	3,74 (3,18-4,05)	0,252*
	Tedavi sonrası		3,76±0,67	3,82 (3,3-4,26)	
AST (U/L)	Tedavi öncesi	51	20,60±7,25	19 (16-23)	0,031**
	Tedavi sonrası		19,01±10,51	17 (14-21)	
ALT (U/L)	Tedavi öncesi	51	20,69±9,84	19 (14-24)	0,083**
	Tedavi sonrası		18±6,21	17(14-21)	
LDH (U/L)	Tedavi öncesi	51	418,75±98,30	394 (351-497)	<0,001*
	Tedavi sonrası		336,78±103,89	349 (254-403)	
Ürik asit (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	6,04±1,79	6,3 (4,4-7,3)	0,912**
	Tedavi sonrası		5,98±1,85	6 (4,8-7,1)	
HDL (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	43,1±13,07	41 (35-51)	0,518*
	Tedavi sonrası		44,02±12,37	44 (35-52)	
LDL (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	123,94±32,64	122 (98-146)	0,263*
	Tedavi sonrası		128,55±35,62	128 (100-153)	
TG (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	200,67±107,34	180 (125-249)	0,065**
	Tedavi sonrası		172,49±84,27	164 (101-224)	
T. Kolesterol (mg/dl)	Tedavi öncesi	51	189,59±37,08	191 (162-211)	0,577*
	Tedavi sonrası		192,49±36,9	190 (166-216)	

* Paired t-test, Mean±Std.

** Wilcoxon Signed Rank Test, Median (%25-%75)

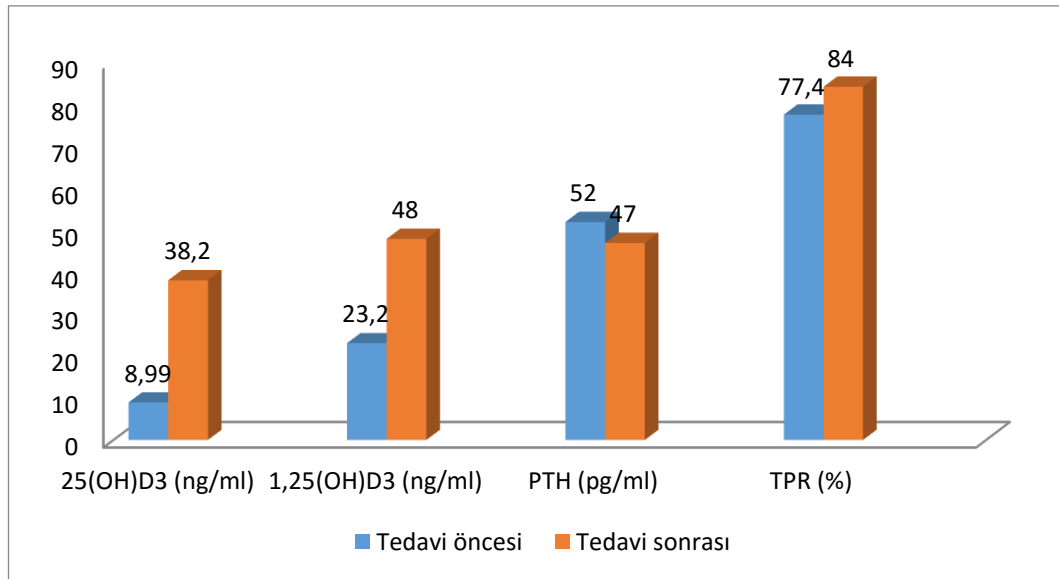
Vitamin D düzeyi düşük olan hasta grubunun replasman öncesi ortalama albuminüri düzeyi 280 (60-785) mg/gün iken replasman sonrası 153 (38-400) mg/gün' e geriledi. Albuminüri düzeyindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası 25(OH) D3, 1,25(OH) D3, PTH, HbA1c, albuminüri ve TPR değerleri

		N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	P
25 (OH) D3 (ng/ml)	Tedavi öncesi	51	9,92±4,50	8,9900 (6,62-13)	<0,001 **
	Tedavi sonrası		43,84±18,57	38,2 (29,63-57,8)	
1,25(OH) D3 (ng/ml)	Tedavi öncesi	51	37,29±37,95	23,2 (12-43,5)	0,001 **
	Tedavi sonrası		56,76±47,68	48 (26,4-67)	
Parathormon (pg/ml)	Tedavi öncesi	51	72,70±63,26	52 (35-85,4)	0,003 **
	Tedavi sonrası		51,72±29,37	47 (26-68)	
HbA1c (%)	Tedavi öncesi	51	8,13±2,23	7,29 (6,48-9,59)	0,732**
	Tedavi sonrası		7,8±1,52	7,53 (6,76-8,7)	
Albuminüri (mg/gün)	Tedavi öncesi	51	651,8±829,14	280 (60-785)	<0,001**
	Tedavi sonrası		387,86±554,74	153 (38-400)	
TPR (%)	Tedavi öncesi	51	77,41±12,06	80 (70-86)	<0,001*
	Tedavi sonrası		84,01±10,41	87 (75-92)	

* Paired t-test, Mean±Std.

** Wilcoxon Signed Rank Test, Median (%25-%75)



Şekil 4.1. Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların replasman öncesi ve sonrası 25(OH) D3, 1,25(OH) D3, PTH ve TPR değerleri

25 (OH) D3 düzeyi düşük olan grubun D vitamini replasmanı yapıldıktan sonra 6. ay sonundaki ekokardiyografik incelemeye ait bulguları Tablo 4.9' da gösterildi.

İntraventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren ejeksiyon fraksiyonunda tedavi öncesine göre 6. ay sonunda ortalama %3' lük artış görüldü, bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Yine sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren parametrelerden fraksiyonel kısalmada %4' lük bir artış görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$).

Sol ventrikül kitlesi (SVK) açısından değerlendirildiğinde tedavi öncesi SVK' si 229 (193,5-283,75) g, tedavi sonrası 214 (186-260) g olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$).

Sol ventrikül kitlesi indeksi (SVKİ) açısından değerlendirildiğinde tedavi öncesi SVKİ' si 121,5 (105,5-150,5) g/m², tedavi sonrası 114 (96,25-

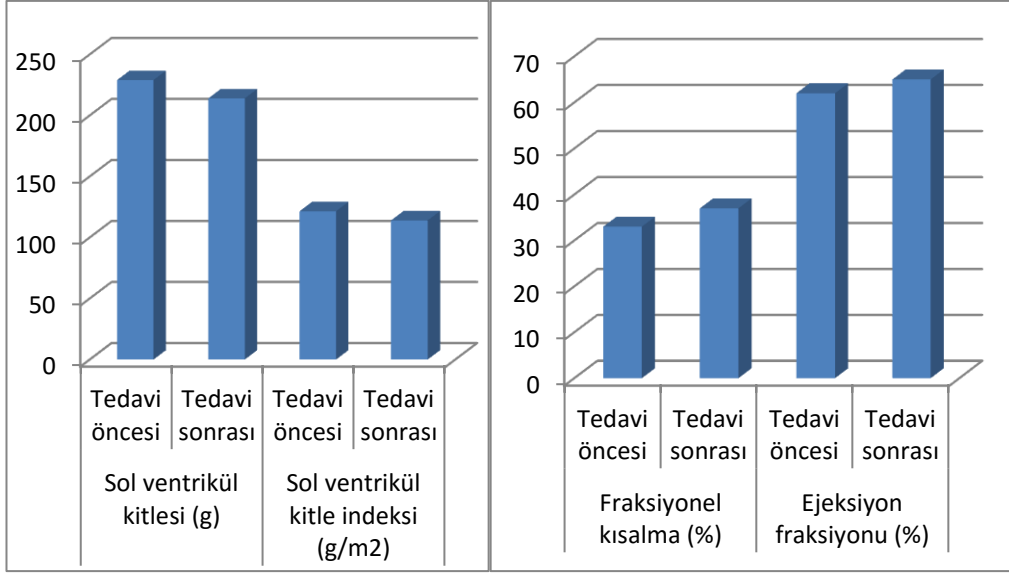
135,5) g/m^2 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$).

Tablo 4.9. Tedavi öncesi ve sonrası hastalara ait ekokardiyografik incelemeler

		N	Mean±Std.	Median (%25-%75)	p
İVSd (mm)	Tedavi öncesi	50	11,11±1,45	11 (10-12)	0,846**
	Tedavi sonrası	40	10,98±1,58	10,75 (10-12)	
FS (%)	Tedavi öncesi	26	34,38±3,3	33 (32,75-36)	0,005*
	Tedavi sonrası	23	36,74±3,4	37 (34-39)	
EF (%)	Tedavi öncesi	50	62,38±3,93	62 (60-65)	0,005*
	Tedavi sonrası	40	64,15±5,32	65 (61-68)	
SVADd (mm)	Tedavi öncesi	50	10,88±1,47	11 (10-12)	0,577**
	Tedavi sonrası	40	10,59±1,16	10,75 (10-11,38)	
Sol ventrikül kütlesi (g)	Tedavi öncesi	50	241,56±65,2	229 (193,5-283,75)	0,012**
	Tedavi sonrası	40	224,28±58,98	214 (186-260)	
Sol ventrikül kitle indeksi (g/m^2)	Tedavi öncesi	50	126,44±31,03	121,5 (105,5-150,5)	0,005**
	Tedavi sonrası	40	116,5±27,7	114 (96,25-135,5)	

* Paired t-test, Mean±Std.

** Wilcoxon Signed Rank Test, Median (%25-%75)



Şekil 4.2. Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların replasman öncesi ve sonrası sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri

5. TARTIŞMA

Diyabet, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır. Diyabetik nefropati çoğu ülkede son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olup ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetliler oluşturmaktadır [9].

Diyabetik nefropati olarak bilinen klinik sendrom, süreklilik gösteren mikroalbuminüri, erken kan basıncı yükselmesi, azalmış glomerüler filtrasyon hızı, yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile karakterizedir [10].

Diyabetik nefropatinin erken döneminde hemodinamik ve growth fenotip bulunmaktadır. Hemodinamik fenotip glomerüler hiperfiltrasyon ile karakterizedir. Growth fenotip glomerüler hipertrofi ve hiperplaziyle böbrek boyutlarının büyümesidir. Bu büyümede proksimal tübülüs en büyük role sahiptir [18, 27, 28].

Diyabetik nefropatinin erken döneminde efferent arteriollerde oluşan vazokonstriksiyona kıyasla relatif olarak afferent arteriollerde meydana gelen vazodilatasyona bağlı filtrasyon artışı ile birlikte ortaya çıkan glomerüler hipertansiyon özellikle nefropati gelişiminde önemli rol olan mekanizmalardan birisidir. Kan basıncının azaltılması, diyetle proteinin azaltılması, ACE inhibitörleri ve ARB' ler ile glomerüler hasar ve proteinüride azalma sağlanmaktadır. Ama yine de istenilen sonuçlar alınamamış ve başka yollar aranmaktadır.

D vitamini eksikliğinin son zamanlarda yapılan çalışmalarda toplumda sık olarak görüldüğü bilinmekle birlikte, kronik böbrek yetmezliği olanlarda daha sık görülür. Bunun yanı sıra diyabetik nefropatili hastalarda daha da düşük olup, diyabetin kendine özgü yan etkileri de düşünüldüğünde kardiyovasküler sistem üzerine yan etkileri belirgindir. D vitamininin, kalsiyum-fosfor homeostazını sağlaması dışında böbrek, kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerine etkisi mevcuttur [74]. Ancak D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerini gösteren çalışma sayısı

son zamanlarda artmış olmasına rağmen D vitaminin kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin tam olarak netlik kazanmadığı bilinmektedir. Biz çalışmamızda D vitamini eksikliği olan diyabetik nefropatili hastalarda D vitamini replasmanının kardiyak morfoloji üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Bizim çalışmamızda ise 76 diyabetik nefropati tanılı hastanın 51' inde (%67,1) D vitamini düşüklüğü (<20 ng/ml yada <50 nmol/L) saptandı.

Mikroalbuminüri diyabetik nefropatide progresif renal fonksiyon kaybı için major risk faktörü olup, proteinüri ve renal yetmezliğe ilerlemede ilk basamaktır [101]. Bu nedenle diyabetli hastalarda, albuminüri düzeyinin azaltılması renal korumada esas hedeftir. Bu amaçla tedavide RAAS inhibisyonunu hedefleyen ilaçlar kullanılmaktadır.

Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin ve nükleer faktör- κ B yolağının regülasyonunu sağlaması vitamin D' nin non-kalsemik etkisine örnek olarak sayılabilir. Bu iki yolak da patolojik proseslerin tetik mekanizmaları olarak bilinir [75, 76] ve renal hasarlanmaya neden olan en önemli iki yolaktır. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemindeki anjiotensin II, kardiyovasküler sistem ve böbrekte fizyolojik ve patolojik fonksiyonların temelini oluşturur [77, 78]. Nükleer Faktör- κ B ise transkripsiyonda etkindir ve immün sistem cevabının regülasyonunda görev alır [79]. Birçok gen Nükleer Faktör- κ B tarafından regüle edilir. İnflamasyon, proliferasyon ve fibrozisde de bu genler etkilidir ve böbrek hastalarında anahtar role sahiptir [80].

D vitamininin diyabetik nefropatide ki antiproteinürik etkisi, "klasik olmayan" etkileri nedeniyledir; klasik olmayan etkilere VDR aktivasyonu aracılık eder [102]. Kanıtlar VDR aktivasyonunun RAAS regülasyonunda etkisi olduğunu ortaya koymaktadır ve RAAS' in da diyabetik nefropati gelişmesinde kritik rol oynadığı bilinir [102-104]. D vitamini yetersizliği renin-anjiotensin-aldosteron sistemini uyararak, kan basıncını arttırarak ve glukoz metabolizmasını bozarak albüminüri gelişmesine yardımcı olabilir. Ayrıca doğrudan hücresel etkileri ile podosit kaybı ve glomerüloskleroz gelişmesine

de katkıda bulunabilir [105]. Böylece albuminüri riskinin artmasına katkıda bulunabilir.

Boer ve arkadaşlarının 15068 hastada yaptığı NHANES III (3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi - National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında, 25(OH) D3 ve spot idrarda albumin/kreatinin oranı değerlendirilmiştir. Albuminüri prevalansının D vitamini düzeyi düşük olan grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$). Yine aynı çalışmada 25(OH) D3 düzeyi ile insülin direnci ve diyabet varlığı arasında ters bir ilişkinin olduğunu gösterilmiştir [105].

Zhang ve arkadaşları VDR' siz ratlarda artan renin, anjiyotensin, TGF- β ve CTGF seviyelerinin ciddi renal hasara neden olduğunu göstermişlerdir. Deneysel hayvan modellerinde anjiyotensin 1 blokleri ve D vitamini analoglarının kombine tedavisinin diyabetik nefropatiyi belirgin şekilde düzelttiğini ve kombinasyon tedavisi etkilerinin tek ajanla elde edilenden daha belirgin olduğunu gösterdi. D vitamini RAAS inhibitörlerinin neden olduğu kompensatör renin artışını bloke eder [103]. VITAL çalışmasında da, tip 2 diyabeti olan albuminürlü hastalarda RAAS inhibisyonuna ek olarak aktif vitamin D analogu verildiğinde albuminüride daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir [106]. VITAL çalışması diyabetik nefropatili hastalarda parikalsitol ve RAAS inhibisyonu kombinasyonunun hayvan çalışmalarındaki benzer etkileri olduğunu gösterildi [103].

Yine Zhang ve arkadaşlarının yaptığı diyabetik rat modelli bir çalışmada 20 hafta boyunca ratlar 3 gruba ayrılarak losartan, doxercalsiferol ve losartan+ doxercalsiferol tedavisi uygulanmış. Sadece losartan veya sadece doxercalsiferol grubunda albuminüride azalma ve renal hasarda düzelmeye saptanmış olup, losartan+doxercalsiferol grubunda ise albuminürideki azalma daha belirgin olarak saptanmıştır [107]. Kombinasyon tedavisindeki bu etkinin RAAS' in inhibisyonunun ve RAAS inhibitörlerinin neden olduğu kompensatuar renin artışının bloke olmasının, sinerjistik tedavi edici etki oluşturduğu düşünülmüştür [107].

Huang ve arkadaşlarının Çin’ de tip 2 diyabeti olan, nefropatili hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada; günlük oral 800 IU kolekalsiferolün albuminüriyi iyileştirdiği gösterildi [108]. Ayrıca Kim ve arkadaşları yüksek doz kolekalsiferolün (40.000 ünite/hafta) diyabetli hastalarda proteinüriyi azaltabileceğini bildirdiler [109]. Ancak diyabetik nefropatinin uzun süre tedavi gerektirdiğini ancak yüksek D vitamini dozlarının uzun süreli tedavide istenmeyen olaylara neden olabileceğini bildirdi. Huang ve arkadaşlarının tip 2 diyabeti olan, nefropatili hastalarda yaptığı düşük doz kolekalsiferol (günlük oral 800 ünite) tedavisinin etkisi, Kim ve arkadaşlarının yaptığı yüksek doz kolekalsiferol (40 000 ünite/hafta) tedavisinin etkisine benzer raporlanmıştır.

Yine Chokhandre ve arkadaşlarının yaptığı, 6 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik incelemede vitamin D ve analogları böbrek üzerine olumlu etkiler göstermiştir. Bulgular yüksek doz kolekalsiferolün erken dönemde faydalarını göstermekle birlikte değişiklikler sürdürülebilir değildi [110].

Klinik rehberler genel popülasyonda D vitamini eksikliği için 1000 - 2000 IU/gün kolekalsiferol dozu, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise daha agresif dozlar ile tedavi önermektedirler [111]. Bu dozlarla hiperkalsemi riski nadirdir [112].

Moleküler ve hücre biyolojisi araştırmaları D vitamini reseptörlerinin damar düz kasında, endotelde ve kardiyomiyositlerde var olduğunu göstermiştir [113]. D vitamini damar düz kasında antiproliferatif etkileri düzenleyerek kardiyak ve vasküler fonksiyonları etkileyebilir [114]. Önceki çalışmalar da özellikle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, D vitamini eksikliği ve sol ventrikül hipertrofisi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [115, 116]. Kardiyomiyositlerdeki D vitamini reseptörlerinin proliferasyonu uyardığı bilinmektedir [117]. D vitamininin reseptörünün aktivasyonu ve D vitamininin aracılık ettiği renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzenlenmesi, sol ventrikül hipertrofisinden sorumlu olduğu öne sürülen mekanizmalardan bazılarıdır [115, 118].

Matias ve arkadaşları, diyaliz hastalarında 6 ay oral kolekalsiferol tedavisi sonrası 12. ayda sol ventrikül kitle indeksinde önemli bir azalma tespit ettiler [119]. Benzer şekilde, Bucharles ve arkadaşları, D vitamini eksikliği olup hiperparatiroidizmi olmayan hemodiyaliz hastalarında yaptığı bir çalışmada da 6 aylık kolekalsiferol tedavisi sonrası sol ventrikül kitle indeksinde anlamlı bir azalma gözlemlenildi [120].

Kuloğlu ve arkadaşlarının yeni tip 2 diyabet tanısı konmuş, 80' i D vitamini düşük (<20 ng/ml yada <50 nmol/L), 56' sı D vitamini yeterli (≥20 ng/ml yada ≥50 nmol/L) toplam 136 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada D vitamini düşük olan grubun sol ventrikül kitle indeksi, D vitamini düzeyi yeterli olan gruba göre daha yüksek saptandı (p<0.001) [121].

Yine Kuloğlu ve arkadaşlarının yeni hipertansiyon tanısı konulan hastalarda yaptığı bir çalışma, düşük D vitamini düzeyinin sol ventrikül kitle indeksini arttırdığını gösterdi [122].

Literatürdeki mevcut çalışmalar ışığında bizde diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda D vitamininin albuminüri ve sol ventrikül kitle indeksi üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamıza diyabetik nefropatisi bulunan toplam 76 hasta dahil edildi. 51 hastanın D vitamini düşük, 25 hastanın D vitamini seviyesi normal saptandı. Vitamin D seviyesi normal olan grubun sol ventrikül kitle indeksi vitamin D seviyesi düşük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.005). D vitamini seviyesi ile sol ventrikül kitle indeksi arasındaki ters ilişki literatürle uyumlu olarak bulundu. Fakat vitamin D seviyesi normal ile düşük grup arasında albuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Bu durumun hasta sayının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

D vitamini seviyesi düşük 51 diyabetik nefropatili hastanın 3 aylık yüksek doz kolekalsiferol (50.000 ünite/hafta) tedavisi sonrası 6. Ayda sol ventrikül kitle indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p=0,005). Kolekalsiferol tedavisi sonrası sol ventrikül kitle indeksindeki azalma literatürle uyumlu olarak bulundu.

D vitamini seviyesi düşük 51 diyabetik nefropatili hastanın 3 aylık yüksek doz kolekalsiferol (50.000 ünite/hafta) tedavisi sonrası EF ve FS gibi miyokardiyal kasılma belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0.005$) ($p=0.005$). D vitamini eksikliği, nefropatili bulunan tip 2 diyabet hastalarında asemptomatik kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir [123]. 1,25(OH) D3, miyokardiyal kontraktileti arttırmaktadır ve çalışmamızda da yüksek doz kolekalsiferol tedavisinin miyokardiyal kasılma ve sol ventrikül kitle indeksi üzerine olumlu etkileri gösterildi.

D vitamini seviyesi düşük 51 diyabetik nefropatili hastanın 3 aylık yüksek doz kolekalsiferol (50.000 ünite/hafta) tedavisi sonrası albuminüri düzeyinde anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,001$). Böylece çalışmamızda D vitamininin antiproteinürik etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Vitamin D seviyesi düşük olan diyabetik nefropatili hastaların 3 aylık yüksek doz kolekalsiferol (50.000 ünite/hafta) tedavisi sonrası kalsiyum ve fosfor düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Ancak PTH seviyesinde replasman sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p=0.003$). Azalan PTH ile birlikte TPR' de artış görüldü ($p<0.001$). 25(OH) D3 ve 1,25(OH) D3 düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0.001$) ($p=0.001$).

1,25(OH) D3 eksikliği sekonder hiperparatiroidizme yol açmaktadır [124]. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bozulan kalsiyum-fosfor metabolizması ve 1,25(OH) D3 eksikliği paratiroid aksı etkileyerek PTH sekresyonunda artışa neden olmaktadır. PTH salınımındaki uzun süreli artış sol ventrikül kitlesinde artışa ve çeşitli kalp damar hastalıklarına da neden olmaktadır [125]. Bizim çalışmamızda hastaların PTH düzeyi ve sol ventrikül kitle indeksinde azalma sağlayarak, yüksek doz kolekalsiferol tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda da D vitamini düşük diyabetik nefropatili hastalarda, D vitamini replasmanı ile albuminüri düzeyinde, PTH düzeyinde ve sol ventrikül kitle indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olurken aynı zamanda

TPR, EF ve FS' deki artışında istatistiksel olarak anlamlı saptanması D vitaminin önemli olduğunu göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 25(OH) D3 düzeyi düşük olan grup ile normal olan grup karşılaştırıldığında, albuminüri düzeyi 25(OH) D3 düzeyi normal olan grupta daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$)

2. 25(OH) D3 düzeyi düşük olan grup ile normal olan grup karşılaştırıldığında, sol ventrikül kitle indeksi düzeyi 25(OH) D3 düzeyi normal olan grupta daha düşük saptandı ($p=0.005$).

3. 25(OH) D3 düzeyi düşük olan grubun replasman öncesi ve sonrası verileri karşılaştırıldığı zaman albuminüri düzeyinde ($p<0.001$), parathormon düzeyinde ($p=0.003$) ve sol ventrikül kitle indeksinde azalma ($p=0.005$) gözlemlendi.

4. 25(OH) D3 düzeyi düşük olan grubun replasman öncesi ve sonrası verileri karşılaştırıldığı TPR' de ($p<0.001$), EF' de ($p=0.005$) ve FS' de ($p=0.005$) artış gözlemlendi.

D vitamininin, kalsiyum-fosfor homeostazını sağlaması dışında böbrek, kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerine etkisi mevcuttur. Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan diyabetik nefropatili hastalara vitamin D replasmanı yapıldığında albuminüri ve sol ventrikül kitle indeksinde iyileşme olduğunu gösterdik. Böylelikle diyabetik nefropatili hastalarda vitamin D tedavisi ile progresif renal fonksiyon kaybını yavaşlatabileceğimizi ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda en sık ölüm nedeni olan kardiyovasküler sistem hastalıkları sıklığını da azaltılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca kolekalsiferol tedavisinin ekonomik, nispeten toksik olmaması ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile diyabetik nefropatili hastalarda vitamin D düzeyinin belirlenmesini ve eksikliğinde replasman yapılmasını önermekteyiz. Sonuç olarak D vitamini tedavisinin kardiyovasküler olaylar üzerinde olumlu etkiler yapabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine, 2007. 357(3): p. 266-281.
2. Adams, J.S. and M. Hewison, Update in vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. 95(2): p. 471-478.
3. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2016 www.turkendokrin.org erişim tarihi: 20/05/16.
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th edition, <http://www.idf.org/diabetesatlas>. erişim tarihi: 21.5.16.
5. Association, A.D., Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes care, 2014. 37: p. S14.
6. Tabák, A.G., et al., Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. The Lancet, 2012. 379(9833): p. 2279-2290.
7. Zhang, X., et al., A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care, 2010. 33(7): p. 1665-1673.
8. Selvin, E., et al., Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. New England Journal of Medicine, 2010. 362(9): p. 800-811.
9. Parving, H.-H., Diabetic nephropathy: prevention and treatment. Kidney international, 2001. 60(5): p. 2041-2055.
10. Parving, H.-H., L. Tarnow, and P. Rossing, Genetics of diabetic nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology, 1996. 7(12): p. 2509-2517.
11. Romero-Aroca, P., et al., Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients. Current diabetes reviews, 2010. 6(2): p. 88-101.
12. Alvin C. Powers. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL. Hauser, Longo DL, J. Larry Jameson, Jameson JL,

- editors. Çeviri editörü: Biberöğlu K. Harrison's Principles of Internal Medicine. İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2013; S.2275-2305.
13. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008.
 14. Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary diagnosis and management of type 2 diabetes. 2nd Edition. Handbooks in Health Care Co., Pennsylvania, 2005.
 15. Atasoy, A., A. Abay, and S. Ahbap, Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni, 2015. 53: p. 16-19.
 16. Selby, J.V., et al., The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy: implications for prevention and control. Jama, 1990. 263(14): p. 1954-1960.
 17. Mogensen, C. and O. Schmitz, The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. The Medical clinics of North America, 1988. 72(6): p. 1465-1492.
 18. Blazquez-Medela, A.M., J.M. Lopez-Novoa, and C. Martinez-Salgado, Mechanisms involved in the genesis of diabetic nephropathy. Curr Diabetes Rev, 2010. 6(2): p. 68-87.
 19. Marso, S.P., The Handbook of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 2003: Remedica.
 20. İmamoğlu Ő, Ersoy CÖ (editörler) Diabetes Mellitus. 3. baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2009);.
 21. Control, D. and C.T.R. Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl j Med, 1993. 329(14): p. 977-986.

22. Mogensen, C. and M. Andersen, Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin-treatment. *Diabetologia*, 1975. 11(3): p. 221-224.
23. Gundersen, H., et al., Early structural changes in glomerular capillaries and their relationship to long-term diabetic nephropathy. *Acta endocrinologica. Supplementum*, 1981. 242: p. 19.
24. Kimmelstiel, P. and C. Wilson, Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *The American journal of pathology*, 1936. 12(1): p. 83.
25. Altıparmak MR, Apaydın S. Diyabetik nefropati. Yenigün M (Editör). Her yönüyle diabetes mellitus'da. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.s.383–99.
26. Wolf, G., New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *European journal of clinical investigation*, 2004. 34(12): p. 785-796.
27. Magri, C.J. and S. Fava, The role of tubular injury in diabetic nephropathy. *European journal of internal medicine*, 2009. 20(6): p. 551-555.
28. Thomson, S.C., V. Vallon, and R.C. Blantz, Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2004. 286(1): p. F8-F15.
29. Yıldız A.Sekonder Glomerüler Hastalıklar. Erol Ç. İç Hastalıkları 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008; 2861-2868.
30. Anderson, S., Relevance of single nephron studies to human glomerular function. *Kidney international*, 1994. 45(2): p. 384-389.
31. Zatz, R., et al., Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, 1986. 77(6): p. 1925.

32. Price, D.A., et al., The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1999. 10(11): p. 2382-2391.
33. Anderson, S., F.F. Jung, and J.R. Ingelfinger, Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1993. 265(4): p. F477-F486.
34. Nishiyama, A., D.M. Seth, and L.G. Navar, Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Hypertension*, 2002. 39(1): p. 129-134.
35. Giacchetti, G., et al., The renin–angiotensin–aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2005. 16(3): p. 120-126.
36. Gilbert, R.E. and M.E. Cooper, The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? *Kidney international*, 1999. 56(5): p. 1627-1637.
37. Gábor L. Kovács. Diabetic Nephropathy. *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*. eJIFCC 20/01 2009. .
38. Nishikawa, T., D. Edelstein, and M. Brownlee, The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney International*, 2000. 58: p. S26-S30.
39. Pickup, J. and G. Williams, Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Textbook of diabetes*. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science, 1997: p. 52.1-21.
40. SUZUKI, D., et al., Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1999. 10(4): p. 822-832.

41. Dyer, D.G., et al., Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *Journal of Clinical Investigation*, 1993. 91(6): p. 2463.
42. Salahudeen, A., et al., Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1997. 12(4): p. 664-668.
43. DeFronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (editors-in chief). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd Edition. Vol. 2. John Wiley and Sons, Ltd., England 2005. .
44. Reckelhoff, J.F., et al., STZ-induced diabetes results in decreased activity of glomerular cathepsin and metalloprotease in rats. *Diabetes*, 1993. 42(10): p. 1425-32.
45. Reckelhoff, J.F., et al., Glomerular metalloprotease activity in streptozotocin- treated rats and in spontaneously diabetic rats (BB/DP). *Life Sci*, 1994. 55(12): p. 941-50.
46. Derubertis, F.R. and P.A. Craven, Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes*, 1994. 43(1): p. 1-8.
47. van Det, N.F., et al., Regulation of glomerular epithelial cell production of fibronectin and transforming growth factor-beta by high glucose, not by angiotensin II. *Diabetes*, 1997. 46(5): p. 834-40.
48. Gambaro, G. and B. Baggio, Growth factors and the kidney in diabetes. *Crit. Rev. Clin. Lab*, 1998. 34: p. 1-24.
49. Nakamura, T., et al., mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes*, 1993. 42(3): p. 450-456.
50. Sharma, K. and T.A. McGowan, TGF- β in diabetic kidney disease: role of novel signaling pathways. *Cytokine & growth factor reviews*, 2000. 11(1): p. 115-123.

51. Kagami, S., et al., Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *Journal of Clinical Investigation*, 1994. 93(6): p. 2431.
52. Del Prete, D., et al., Molecular biology of diabetic glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998. 13(suppl 8): p. 20-25.
53. Lee, E.-Y., et al., Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. *Experimental and molecular medicine*, 2004. 36(1): p. 65-70.
54. Navarro-González, J.F. and C. Mora-Fernández, The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. 19(3): p. 433-442.
55. Young, B.A., et al., Cellular events in the evolution of experimental diabetic nephropathy. *Kidney international*, 1995. 47(3): p. 935-944.
56. Twigg, S.M., et al., Advanced Glycosylation End Products Up-Regulate Connective Tissue Growth Factor (Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-Related Protein 2) in Human Fibroblasts: A Potential Mechanism for Expansion of Extracellular Matrix in Diabetes Mellitus 1. *Endocrinology*, 2001. 142(5): p. 1760-1769.
57. Kedziora-Kornatowska, K.Z., et al., Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with non-insulin dependent diabetes with or without diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998. 13(11): p. 2829-2832.
58. Satirapoj, B., Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai*, 2010. 93(Suppl 6): p. S228-41.
59. Takahashi, K., et al., Glomerular actions of a free radical-generated novel prostaglandin, 8-epi-prostaglandin F2 alpha, in the rat. Evidence for interaction with thromboxane A2 receptors. *Journal of Clinical Investigation*, 1992. 90(1): p. 136.

60. Lee, E.-Y., et al., Antioxidants ameliorate the expression of vascular endothelial growth factor mediated by protein kinase C in diabetic podocytes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006. 21(6): p. 1496-1503.
61. Reckelhoff, J.F., et al., STZ-induced diabetes results in decreased activity of glomerular cathepsin and metalloprotease in rats. *Diabetes*, 1993. 42(10): p. 1425-1432.
62. Reckelhoff, J.F., et al., Glomerular metalloprotease activity in streptozotocin-treated rats and in spontaneously diabetic rats (BB/DP). *Life sciences*, 1994. 55(12): p. 941-950.
63. Young, R.P., et al., Angiotensinogen T235 and ACE insertion/deletion polymorphisms associated with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1998. 21(3): p. 431-437.
64. Araz, M., et al., Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and microvascular complications in Turkish type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 2001. 54(2): p. 95-104.
65. F.Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg. Sağlık ve Hastalıkta Kemik Metabolizması. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL. Hauser, Longo DL, J. Larry Jameson, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Biberöglu K. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2013; S.2365-2377.
66. Zittermann, A., Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition*, 2003. 89(05): p. 552-572.
67. Holick, M.F., Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*, 2006. 116(8): p. 2062.
68. Adams, J. and B. Hollis, Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. Disorders of bone and mineral metabolism. In *Disorders of bone and mineral metabolism*. 2nd edition. Edited by Coe

- FL, Favus MJ. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: p. 157-174.
69. Mathieu, C. and L. Adorini, The coming of age of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends in molecular medicine*, 2002. 8(4): p. 174-179.
70. Van Lente, F., Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, 2000. 293(1): p. 31-52.
71. Jameson JL, Weetman AP. D vitamini-hormonu. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. *Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2004; S.2060-2075.
72. Kayaalp, S., Rasyonel tedavi yonunden tibbi farmakoloji. Ankara, Hacettepe-Tas, 2002.
73. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C.J. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006; p.297- 316.
74. Nagpal, S., S. Na, and R. Rathnachalam, Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*, 2005. 26(5): p. 662-687.
75. Li, Y.C., et al., Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004. 89: p. 387-392.
76. Sun, J., et al., Increased NF- κ B activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006. 291(2): p. E315-E322.
77. Brewster, U.C. and M.A. Perazella, The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *The American journal of medicine*, 2004. 116(4): p. 263-272.

78. Ruster, C. and G. Wolf, Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. 17(11): p. 2985-2991.
79. Bonizzi, G. and M. Karin, The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends in immunology*, 2004. 25(6): p. 280-288.
80. Guijarro, C. and J. Egido, Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney international*, 2001. 59(2): p. 415-424.
81. Holick, M.F., Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*, 2009. 19(2): p. 73-78.
82. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi 2004; ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
83. Holick, M.F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 80(6): p. 1678S-1688S.
84. DeLuca, H.F., Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 2004. 80(6): p. 1689S-1696S.
85. Holick, M.F., The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition*, 2005. 135(11): p. 2739S-2748S.
86. Holick, M.F., Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *SOUTHERN MEDICAL JOURNAL-BIRMINGHAM ALABAMA-*, 2005. 98(10): p. 1024.
87. Deluca, H.F. and M.T. Cantorna, Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*, 2001. 15(14): p. 2579-2585.

88. Holick, M.F., Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. 3(5): p. 1548-1554.
89. Burgaz, A., et al., Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *Journal of hypertension*, 2011. 29(4): p. 636-645.
90. Wang, L., et al., Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2012. 5(6): p. 819-829.
91. BHALLA, A.K., et al., Specific high-affinity receptors for 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1983. 57(6): p. 1308-1310.
92. Provvedini, D., et al., 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*, 1983. 221(4616): p. 1181-1183.
93. Cantorna, M.T., Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006. 92(1): p. 60-64.
94. Merlino, L.A., et al., Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. 50(1): p. 72-77.
95. Özkan, B. and H. Döneray, vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011. 54(2): p. 99-119.
96. Hewison, M., Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2010. 39(2): p. 365-379.

97. Walker, V.P. and R.L. Modlin, The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric research*, 2009. 65: p. 106R-113R.
98. Hughes, D. and R. Norton, Vitamin D and respiratory health. *Clinical & Experimental Immunology*, 2009. 158(1): p. 20-25.
99. Targher, G., I. Pichiri, and G. Lippi. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012.
100. Li, Y.C., Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney international*, 2010. 78(2): p. 134-139.
101. Perkins, B.A., et al., Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. 18(4): p. 1353-1361.
102. Zhang, Z., et al., Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney international*, 2008. 73(2): p. 163-171.
103. Zhang, Z., et al., Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008. 105(41): p. 15896-15901.
104. Stubbs, J.R., et al., Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. 21(2): p. 353-361.
105. de Boer, I.H., et al., 25-hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *American Journal of Kidney Diseases*, 2007. 50(1): p. 69-77.
106. De Zeeuw, D., et al., Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2010. 376(9752): p. 1543-1551.

107. Zhang, Y., et al., Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2009. 297(3): p. F791-F801.
108. Huang, Y., et al., Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PLoS One*, 2012. 7(11): p. e50510.
109. Kim, M.J., et al., Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney international*, 2011. 80(8): p. 851-860.
110. Chokhandre, M.K., et al., Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2015. 14(1): p. 1.
111. Uhlig, K., et al., KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases*, 2010. 55(5): p. 773-799.
112. Kestenbaum B. Vitamin D Metabolism and Treatment in Chronic Kidney Disease [Internet]. Medscape. 2008 [erişim tarihi: 20.07.2016]. Available from: http://www.medscape.org/viewarticle/571558_2.
113. Zehnder, D., et al., Synthesis of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002. 13(3): p. 621-629.
114. Wu-Wong, J.R., et al., Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2006. 186(1): p. 20-28.

115. Patange, A.R., et al., Vitamin D deficiency is associated with increased left ventricular mass and diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Cardiol*, 2013. 34(3): p. 536-42.
116. Artaza, J.N., R. Mehrotra, and K.C. Norris, Vitamin D and the cardiovascular system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. 4(9): p. 1515-1522.
117. O'Connell, T.D., et al., 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1997. 272(4): p. H1751-H1758.
118. Li, Y.C., Vitamin D regulation of the renin–angiotensin system. *Journal of cellular biochemistry*, 2003. 88(2): p. 327-331.
119. Matias, P.J., et al., Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. 5(5): p. 905-911.
120. Bucharles, S., et al., Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *Journal of Renal Nutrition*, 2012. 22(2): p. 284-291.
121. Kuloğlu, O., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with aortic distensibility and left ventricle hypertrophy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2013: p. 1479164113491125.
122. Kuloglu, O., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with arterial stiffness, left ventricle hypertrophy, and inflammation in newly diagnosed hypertension. *J Investig Med*, 2013. 61(6): p. 989-94.
123. Joergensen, C., et al., Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Diabetes Care*, 2012. 35(1): p. 168-172.

124. Cheng, S. and D. Coyne, Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2007. 16(2): p. 77-82.
125. Saleh, F., et al., Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *European Heart Journal*, 2003. 24(22): p. 2054-2060.

