

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİ TANI TIP 1 DİYABETLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ
DÜZEYİ VE ORGAN SPESİFİK OTOİMMUN
BOZUKLUKLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Gonca AKDERE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİ TANI TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ
DÜZEYİ VE ORGAN SPESİFİK OTOİMMUN
BOZUKLUKLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Gonca AKDERE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Fatma Belgin EFE

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Dr. Gonca AKDERE' ye ait "Yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini düzeyi ve organ spesifik otoimmün bozukluklarla ilişkisi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .. / .. /

Jüri Başkanı Prof. Dr. Fatma Belgin EFE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Medine Nur KEBAPÇI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Engin GÜNEY

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Enver İHTİYAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Fatma Belgin EFE'ye, katkılarından dolayı Prof. Dr. Medine Nur KEBAPÇI ve Prof. Dr. Engin GÜNEY'e, tezimin yürütülmesinde yakın desteklerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Göknur YORULMAZ'a ve istatistiksel çalışmalarımda yardımcı olan Arş. Gör. Hülya YILMAZ'a teşekkür ederim.

ÖZET

Akdere, G. Yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini düzeyi ve organ spesifik otoimmün bozukluklarla ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. D vitamininin immün sistem üzerindeki etkilerinden yola çıkarak tip 1 diyabetes mellitus ve diğer organ spesifik otoimmün bozuklukların patogeneğinde D vitamininin rolü olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda D vitamini eksikliğinin yeni tanı tip 1 diyabet oluşumundaki rolü ve tip 1 diyabetle birlikte görülebilen otoimmün tiroid hastalıkları (OTH), çölyak hastalığı, Addison, vitiligo ve atrofik gastritin D vitamini düzeyi ile ilişkisi değerlendirildi. 50 yeni tanı tip 1 diyabet ve 60 sağlıklı kontrol olgusu yanı sıra eski tanı 50 tip 1 diyabet olgusunun da verileri incelenmiştir. Yeni tanı almış tip 1 diyabetik olgularda D vitamini eksikliği %88 sıklık göstermektedir. Bu hastaların %30'unda pernisiyöz anemi zeminine işaret eden anti pariyetal hücre antikoru (APA) pozitifliği, %24'ünde OTH, %10'unda çölyak zeminine işaret eden anti doku transglutaminaz IgA antikor pozitifliği ve %2'sinde vitiligo varlığı belirlenmiştir. 25(OH)D düzeyi, özellikle APA pozitif yeni tanı tip 1 diyabetiklerde APA negatif olanlara göre istatistiksel boyutta da belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. D vitamini eksikliğinin sağlıklı kontrol olgularında %66,7, eski tanı tip 1 diyabetiklerde %84 sıklık gösterdiği belirlenmiştir. Tip 1 diyabetiklerin tümü ele alındığında OTH varlığı %25, APA pozitifliği %28, anti doku transglutaminaz IgA pozitifliği %10, vitiligo sıklığı %2 bulunmuştur. OTH ve çölyak zemininin tip 1 diyabetiklerde sağlıklı kontrol olgularına göre daha sık olduğu saptanmıştır. Vitamin D düzeyi; tip 1 diyabetiklerde sağlıklı kontrol olgularına göre; tüm olgularda ise OTH olanlarda olmayanlara göre ve hem OTH olan hem de APA pozitifliği olanlarda her iki koşulu da taşımayanlara göre, daha düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalığı, çölyak hastalığı, atrofik gastrit

ABSTRACT

Akdere, G. Vitamin D levels in newly diagnosed Type I Diabetes Mellitus and relationship with organ specific autoimmune disorders. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Medical Specialty Thesis in Department of Internal Medicine, Eskisehir 2016. Based on the effects of Vitamin D on immune system it has been suggested that vitamin D may play a role in the pathogenesis of type I diabetes mellitus (T1D) and other organ specific autoimmune disorders. In our study, we aimed to show the effect of Vitamin D deficiency in the development of newly diagnosed T1D and other autoimmune disease that may associated with T1D as autoimmune thyroid disease (ATD), celiac disease, Addison's disease, vitiligo and atrophic gastritis. In addition 50 newly diagnosed T1D patients and 60 healthy controls, we evaluated the data of the formerly diagnosed 50 T1D patients. The frequency of vitamin D deficiency in newly diagnosed T1D patients was found 88%. 30% of these patients were anti parietal cell antibody (APA) positive which is marker for pernicious anemia, 24% of had ATD, 10% of was positive for anti-tissue transglutaminase IgA which is marker for celiac disease and 2% of had vitiligo. Levels of 25(OH)D were statistically significantly lower in newly diagnosed T1D patients with positive APA than patients with negative APA. Frequency of vitamin D deficiency was 66.7% in healthy controls and 84% in formerly diagnosed T1D patients. When we considered all T1D patients, we found the frequency of ATD was 25%, frequency of positive APA was 28%, frequency of positive anti-tissue transglutaminase IgA was 10 % and frequency of vitiligo was 2 %. We found that ATD and predisposition of celiac disease were much frequent in T1D patients than healthy controls. Vitamin D levels were found lower; in patients with T1D than healthy controls; in all patients and healthy controls, subjects with ATD than subjects without ATD, in subjects with both ATD and APA positive than subjects with both were negative .

Key Words: Vitamin D, type I diabetes mellitus, autoimmune thyroid disease, celiac disease, atrophic gastritis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı	3
2.2. Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	3
2.3. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	4
2.4. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	5
2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus	8
2.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Etiyolojisi Ve Patogenezi	9
2.5.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik Ve Laboratuvar Bulguları	12
2.5.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Tanısı	13
2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus İle Birlikte Görülen Organ Spesifik Otoimmün Hastalıklar	13
2.6.1. Otoimmün Tiroid Hastalığı	13
2.6.2. Atrofik Gastrit	14
2.6.3. Addison Hastalığı	15

	Sayfa
2.6.4. Vitiligo	15
2.6.5. Çölyak Hastalığı	15
2.7. D Vitamini	16
2.7.1. D Vitamininin Kimyasal Yapısı	16
2.7.2. D Vitaminin Sentezi Ve Metabolizması	18
2.7.3. D Vitamininin Fizyolojisi	19
2.7.4. D Vitamininin Sentezini Etkileyen Faktörler	20
2.7.5. D Vitamini İhtiyaçları	21
2.7.6. D Vitamininin Kalsiyum Metabolizmasıyla İlişkili Fonksiyonları	23
2.7.7. D Vitamininin Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları	23
2.8. D Vitamini Ve Tip 1 Diyabetes Mellitus	27
2.9. D Vitamini Ve Addison Hastalığı	29
2.10. D Vitamini Ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Etik Kurul Onayı Bilgileri	31
3.2. Hasta Seçimi	31
3.3. Hasta Grubu Materyalleri	32
3.3.1. Antropometrik Ölçümler	32
3.3.2. Vitiligo Değerlendirmesi	32
3.3.3. Biyokimyasal Ölçümler	32
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AH	Addison hastalığı
ALP	Alkalem fosfataz
Anti-GAD	Glutamik asid dekarboksilaz antikoru
APA	Anti parietal antikor
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4
ÇH	Çölyak hastalığı
DAE	Deneyisel allerjik ensefalit
D ₂	Ergokalsiferol
D ₃	Kolekalsiferol
DBP	D vitamini bağlayıcı protein
DM	Diyabetes Mellitus
EASD	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
ELİSA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HLA	Human leukocyte antigens
IAA	İnsülin antikoru
ICA	Adacık hücre antikoru
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFN	İnterferon
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4

IL-5	İnterlökin-5
IL-10	İnterlökin-10
IL-12	İnterlökin-12
IL-17	İnterlökin-17
INF- γ	İnterferon-gama
IU	İnternasyonel ünite
kg	Kilogram
kD	Kilo dalton
LADA	Latent autoimmune diabetes of adults
MHC	Major histocompatibility complex
MODY	Maturity onset diabetes of the young
mg	Miligram
MS	Multiple skleroz
ng/ml	Nanogram/mililitre
nmol/L	Nanomol/litre
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OTH	Otoimmun tiroid hastalığı
P	Fosfor
PA	Pernisiyöz anemi
pg/ml	Pikogram/mililitre
pmol/L	Pikomol/litre
PTH	Parathormon
RA	Romatoid artrit
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
sT4	Serbest T4

TG	Tiroglobulin
Th-1	T helper 1
Th-2	T helper 2
TG	Tiroglobulin
TGF-beta	Transforming growth factor beta
TNF- α	Tümör nekroze edici faktör-alfa
TPO	Tiroid peroksidaz
TREG	Reguluar T hücreleri
TSH	Tiroid stimülan hormon
T1D	Tip 1 diyabet
VDR	Vitamin D reseptörü
VDYE	Vitamin D yanıt elementleri
VKI	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
μg	Mikrogram
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroksikolekalsiferol
1,25(OH)D ₃	Kalsitriol
25(OH)D	Kalsifediol
25(OH)D ₂	25-hidroksi ergokalsiferol
25(OH)D ₃	25-hidroksi kolekalsiferol
7DHC	7-dehidrokolesterol

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Vitamin D2 ve D3' ün Kimyasal Yapısı	17
2.2. Vitamin D ve CD4 T Hücre Etkileşimi	27
4.1. Gruplar arası 25(OH)D ortanca değerlerinin karşılaştırılması	38

TABLolar

	Sayfa
2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	5
2.2. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması	7
4.1. Grupların hasta sayısı dağılımı	35
4.2. Gruplara göre cinsiyet dağılımı	35
4.3. Çalışmaya alınan tüm olgularda çalışılan ve referans aralığı bildirilen biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları	36
4.4. Çalışmaya alınan tüm hastalarda ve kontrol grubunda otoimmün belirteçlerin ve otoimmün bozuklukların sayısal değerleri	38
4.5. Bütün gruplar arası sayısal parametrelerin ortanca değerlerinin (kortizol ve HbA1c için ortalama değer) karşılaştırılması	40
4.6. Çalışmaya alınan tüm olgularda otoimmün bozukluklarla D vitamini ortanca değerinin karşılaştırılması	42
4.7. Çalışmaya alınan tip 1 diyabetiklerde otoimmün bozukluklarla D vitamini ortanca değerinin karşılaştırılması	43
4.8. Yeni tanı tip 1 DM grubunda otoimmün bozukluklarla D vitamini ortanca değerinin karşılaştırılması	44
4.9. Gruplar arası otoimmün bozuklukların karşılaştırılması	45
4.10. Tüm hastalar ve kontrol grubunun otoimmün bozukluklar için karşılaştırılması	46
4.11. Gruplara göre D vitamini eksikliği olanlar ve olmayanların karşılaştırılması	47
4.12. Tüm olgularda otoimmün tiroid hastalığı ve APA karşılaştırması	47

- 4.13. Tip 1 diyabetli tüm olgularda otoimmün tiroid hastalığı ve APA karşılaştırması 48
- 4.14. Tüm olgularda hem OTH hem de APA pozitifliği olanlarla, her ikisi de negatif olanların 25(OH)D ortanca değerinin karşılaştırması 48
- 4.15. Tip 1 diyabetli tüm olgularda hem OTH hem de APA pozitifliği olanlarla, her ikisi de negatif olanların 25(OH)D ortanca değerinin karşılaştırması 49
- 4.16. Yeni tanı tip 1 DM grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi 50
- 4.17. Eski tanı tip 1 DM' grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi 50
- 4.18. Kontrol grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi 51

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. 2014 verilerine göre dünyada yaklaşık 387 milyon kişide olduğu bilinmektedir. Bu rakamın %10'unu ise tip 1 diyabetliler oluşturmaktadır.

Yeni tanı konulmuş Tip 1 diyabetik hastaların adacıklarındaki, β hücrelerinde kronik inflamatuvar mononükleer hücre infiltrasyonlarının varlığı (insülit), Tip 1 diyabet patogenezinde otoimmüniteye yönelik bir kanıt olarak gösterilebilir. Bu infiltratlarda T lenfositler ve makrofajlar yer alır. İnsülinin baslıca belirteci, dolaşımda bulunan adacık ilişkili antikordur (Adacık hücre antikoru (ICA), insülin antikoru (IAA), IA2 antikoru, glutamik asid dekarboksilaz antikoru (anti-GAD) gibi). Tip 1 diyabetes mellitus için en büyük risk, birden fazla antikor bulunmasıdır. Tip 1 diyabete eşlik edebilen otoimmun bozuklukların mevcudiyeti bildirilmektedir. En sık, hastaların %20-30'unu etkileyen Hashimoto tiroidinin tanı esnasında hastaların %40'ında anti-TPO, %33'ünde anti-TG otoantikor pozitifliği ile saptandığı bildirilmektedir [1]. İkinci en sık görüleni ise Çölyak hastalığıdır. Tanı esnasında sık görülmesi de yapılan çalışmalar tip 1 diyabetlilerin %10'unda tanı anından itibaren 5 yıl içinde çölyak hastalığının geliştiğini göstermektedir. Addison hastalığı (AH) ise daha nadir eşlik eder ve tip 1 diyabette ikinci en sık HLA haplotipi olan HLA DR3-DQ2 ile kuvvetle ilişkili olduğu bildirilmiştir [2].

Vitamin D nin biyolojik aktif formu 1,25-(OH)₂D₃ (kalsitriol) mineral homeostazını etkiler. Ayrıca T lenfosit proliferasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesini azaltma ile immün hastalıklara karşı koruma gibi sayısız fizyolojik etkisi üzerinde durulmaktadır. D vitamininin immün sistemin gelişmesi ve fonksiyonunu sürdürmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Çoğu immün hücrede VDR (vitamin D reseptörü) gen ekspresyonu mevcuttur. Ayrıca D vitamini beta hücre fonksiyonunu ve hedef hücrelerde (karaciğer,iskelet kası ve yağ dokusunda) insülin sensitivitesini artırır [3].Kalsitriol beta hücrelerini immün saldırıdan korur. Kandaki 25(OH)D vitamini (kalsifediol) ise vücuttaki Vitamin D deposunu gösteren en sensitif testtir.

D vitamini eksikliği tüm yaşlarda yaygın olarak görülür, özellikle tip 1 diyabetlilerde sıklıkla düşük serum vitamin D düzeyleri saptanmıştır [4].

Tip 1 diyabet ile vitamin D ilişkisini konu alan birçok çalışma varken, tip 1 diyabetle birlikte görülebilen otoimmün tiroid hastalıkları, çölyak hastalığı, Addison, vitiligo ve atrofik gastritin vitamin D ile ilişkisini konu alan bir çalışma yoktur.

Çalışmanın amacı; yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi ve otoimmün tiroid hastalığı, atrofik gastrit, Addison, vitiligo ve Çölyak hastalığı gibi organ spesifik otoimmün bozuklukların tip 1 diyabete katılımını araştırırken bunların D vitamini düzeyi ile ilişkisini de saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı

Diyabetes Mellitus (DM) insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki bozukluklar sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi ile karakterizedir. DM' nin etkileri uzun dönemli hasar, disfonksiyon, çeşitli organ yetmezlikleri, özellikle göz, böbrek, kalp ve damarları içermektedir. Diyabet susama, sık idrara çıkma, görmede bulanıklık, kilo kaybı, çok yemek yeme gibi bu hastalık için karakteristik olan semptomlar ile ortaya çıkabilir. Hatta bu hastalığın en ciddi formları olan ve tedavi edilmediğinde stupor, koma ve ölüm ile sonuçlanabilen ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolarite ile teşhis edilebilir. Tip 2 diyabette patolojik fonksiyonel değişikliklere yol açabilen hiperglisemi hastalığın teşhisinden uzun yıllar öncesinde var olabilir. Bu nedenle, diyabet rutin kan ve idrar testlerindeki anormallikler ve komplikasyonların görülmesiyle kolaylıkla teşhis edilebilen bir hastalıktır.

2.2. Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

DM' un dünyadaki prevalansı son 20 yılda dramatik olarak artmıştır. 1985 yılında 30 milyon, 2000 yılında 177 milyon diyabet vakası bulunmuştur. Güncel çalışmalarda 2030 yılında 360 milyondan fazla kişinin diyabet olacağı tahmin edilmektedir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM prevalansı artmaktadır.

Tip 1 DM çocukluk ve adolesan çağının en sık görülen endokrin hastalığı olup, tüm diyabetik olguların % 10' unu oluşturmaktadır. Tip 1 DM doğumdan sonraki ilk 6 ayda son derece nadir görülürken, 9. aydan sonra görülme oranı artar, 5-7 yaş grubunda ve puberte döneminde iki pik oluşturur. Anaokulu ile ilkokula başlama döneminde enfeksiyonlar, pubertede artan steroidler, büyüme hormonları, emosyonel stresler piklerin gelişiminde etkilidirler. Puberte dönemine uyan ikinci pik kız çocuklarında 10-12, erkek çocuklarında 12-14 yaşlarında görülür. Yeni vakalar sonbahar ve kış aylarında

artış gösterir. Ülkemizde tip 1 DM insidansının (16/100.000) olduğu sanılmaktadır. 1996 yılında Ankara’ da okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada 320.246 öğrencide insidans (27/100.000) olarak bulunmuştur [5].

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

Tip 1 DM daha çok kış aylarında ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu mevsimsel ilişki hemen tüm yaş gruplarında fark edilmekle birlikte, hastalık küçük yaş gruplarında her mevsimde görülebilir.

DM 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri’ nde mortalite nedenleri arasında 6. sıradadır. 2014 yılında dünyada 4,9 milyon insanın DM nedeniyle öldüğü bildirilmiştir [6].

2.3. Diyabetes Mellitus’un Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999’da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır [7, 8]. 2010 yılında yeniden düzenlenen ADA’ nın diyabet tanısı için belirlediği kriterler tablo 2.1’ de belirtilmiştir [9].

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

1. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) olması.

(Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır.)

Veya

2. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) olması.

(Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır.)

Veya

3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)' nde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) olması. OGTT; WHO' nun tanımladığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.

Veya

4. HbA1c değerinin $\geq \% 6,5$ olması (bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standartize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuvarlarda yapılmalıdır.)

2.4. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

DM , patolojik ve etiyolojik mekanizmalara göre dört grupta sınıflanır: Tip 1, Tip 2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet (Tablo 2.2) [10]. Tip 1 DM (önceleri juvenil başlangıçlı veya insüline bağımlı DM olarak adlandırılırdı.), çoğunlukla otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkar ve pankreatik adacık β hücre harabiyetiyle gelişir. Tip 2 DM (önceleri erişkin başlangıçlı veya insülin bağımsız DM olarak adlandırılırdı.) ise diyabetin en yaygın şeklidir. Olguların çoğunda insülin direncine eşlik eden kompensatuvar hiperinsülinemi bulunur.

Diyabetin sınıflamasını iki gözlem problemlili hale getirmiştir. Birincisi erişkin yaşlarda gelişen diyabetli hastaların %10-15'ini oluşturan 'erişkinde latent otoimmün diyabet' (LADA) saptanmasıdır. LADA kendini otoimmün zeminde beta hücre kaybı ile birlikte yavaş seyirli progresif hiperglisemi ile gösterir. LADA olan bireyler yıllarca insülden bağımsız kalsalar da, otoimmün Tip 1 diyabeti olanlarla aynı patojenik özelliği taşırlar. İkincisi, çocuklarda ve gençlerde Tip 2 diyabetin epidemisi bu yaş grubundaki diyabetin dağılımını değiştirmiştir. Bu bireyler diyabetik ketoasidoz ile başvursalar da, aktif otoimmünite veya beta hücre yıkımına ait kanıt bulunmamaktadır. Bu bireylerin birçoğu insülin kullanımını sonlandırabilir ve hiperglisemilerini yaşam tarzı değişikliği ile birlikte oral antidiyabetik ajan kullanarak veya kullanmayarak kontrol ederler. Eski sınıflama sisteminde çocukta, gençte ve erişkinde diyabeti olan ve otozomal dominant geçişin gösterildiği aileler vardı. Diyabetin bu türüne erişkin yasta ortaya çıkan gençlerin diyabeti (maturity onset diabetes of the young (MODY)) denilmekte ve Tip 2 diyabetin bir alt tipi olarak düşünülmekteydi. Yeni sınıflama sisteminde ise MODY 'diğer spesifik diyabet tipleri' arasında yer almaktadır, çünkü beta hücre fonksiyonunda bu hastalığın meydana gelmesini sağlayan belirli bir genetik defekt vardır. Fakat Tip 2 diyabetin en önemli noktalarından biri olan insülin etkisinde minimal ve ya hiç defekt yoktur [11].

Tablo 2.2. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

<p>I. Tip 1 DM (β hücre harabiyeti mutlak insülin yetmezliğine sebep olur)</p> <p>A. İmmün kaynaklı, Tip 1a</p> <p>B. İdiyopatik, Tip 1b</p> <p>II. Tip 2 DM (belirgin insülin direncine eşlik eden göreceli insülin yetersizliğinden, belirgin sekresyon kusuruna kadar değişen durum söz konusudur)</p> <p>III. Diğer özel tipler</p> <p>A. Pankreatik β hücresinin otozomal dominant genetik hasarları</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gençliğin erişkin başlangıçlı diyabeti (Maturity onset diabetes of young-MODY) 2. İnsülin geni (INS) 3. ATP duyarlı potasyum kanalı (KCNJ11 ve ABCC8) <p>B. Pankreatik β hücresinin diğer genetik hasarları</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Otozomal resesif genetik hasarları 2. Mitokondriyal DNA 3. Ketozis meyilli diyabet <p>C. İnsülin etkisinde genetik hasarlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. İnsülin reseptör mutasyonları 2. Lipoatrofik diyabet <p>D. Neonatal diyabet</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Geçici 2. Kalıcı <p>E. Ekzokrin pankreas hastalıkları</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreatit 2. Travma, pankreatektomi 3. Neoplazi 4. Kistik fibrozis 5. Hemokromatozis 6. Fibrokalkuloz pankreatopati <p>F. Endokrinopatiler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Akromegali 2. Cushing Sendromu 3. Glukagonoma 4. Feokromasitoma 5. Hipertiroidi 	<p>6. Somatostatinoma</p> <p>7. Aldosteronoma</p> <p>G. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı diyabet</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. β hücre toksisitesi: Vacor, pentamidin, siklosporin 2. β hücre otoimmünitesi: α interferon 3. β hücre fonksiyon kusuru: Tiyazid ve loop diüretikleri, diazoksit, α agonistler, β blokörler, fenitoin, opiatlar 4. İnsülin direnci: glukokortikoidler, progesteron, nikotinik asit, tiroid hormonu, β blokörler, atipik antipsikotikler, antiretroviral proteaz inhibitörleri <p>H. Enfeksiyonlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Konjenital rubella 2. Diğer virüsler: sitomegalovirüs, koksakivirüs B, adenovirüs, kabakulak <p>I. İmmün aracılı diyabetin nadir formları</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stiff-man sendromu 2. İmmün disregülasyon poliendokrinopati enteropati X-linked (IPEX) 3. Otoimmün poliendokrinopati sendromu Tip 1 4. Anti-insülin reseptör antikorları 5. Ataksi telenjiyektazi sendromu 6. POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M spike, cilt anomalileri) <p>J. Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kromozomal hasarlar: Down Sendromu, Klinefelter sendromu, Turner Sendromu 2. Nöromusküler sendromlar: Friedreich ataksisi, Huntington koresi, myotonik distrofi, porfiriya 3. Obezite sendromları: Laurence-Moon-Biedl, Bardet-Biedl, Prader-Willi 4. Wolfram sendromu <p>IV. Gestasyonel DM</p>
--	--

2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM pankreas beta hücrelerinin T-hücre aracılıklı otoimmün veya otoimmünite dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen mutlak insülin yetmezliği ve bunun sonucu olan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Otoimmünitenin varlığına göre Tip 1a ve Tip 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. Otoimmün kökenli Tip 1a, olguların %90' ını oluşturur [12]. Çok daha az sıklıkla görülen Tip 1b'de ise beta hücrelerini ilgilendiren otoimmün sürecin immünolojik belirteçleri yoktur ve çoğunlukla Asya ve Afrikalı bireylerde tanımlanmıştır[13]. Genetik olarak yatkın bireylerin doğumda beta hücre kitleleri normaldir, ancak aylar-yıllarca süren otoimmün bir yıkımdan sonra beta hücrelerini kaybetmeye başlarlar. Bu otoimmün sürecin enfeksiyon ya da çevresel uyaranlar ile tetiklendiğine ve beta hücrelerine spesifik bir molekül tarafından sürdürüldüğüne inanılır. Bireylerin çoğunda, tetikleme olayından sonra, ancak klinik olarak diyabet aşikar hale gelmeden immünolojik belirteçler belirir. Daha sonra beta hücre kitlesi azalmaya başlar ve insülin sekresyonu giderek bozulur, ancak normal glukoz toleransı sürdürülür. Klinik bulgular, immünolojik bozuklukların gelişimini takip eden yıllar sürebilen bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkar [14]. Beta hücrelerinin çoğu tahrip olmadığı sürece (yaklaşık %80'i) diyabet ortaya çıkmaz. Bu noktada, rezidüel fonksiyonel beta hücresi halen mevcuttur, ancak glukoz toleransını sağlayacak miktarda değildir. Glukoz intoleransından aşikar diyabet evresine geçişi tetikleyen olay sıklıkla puberte ya da enfeksiyonlar sırasında olduğu gibi artan insülin gereksinimi ile ilişkilidir. Tip 1 DM' nin ilk klinik presentasyonundan sonra, orta düzeyde insülin ile (ya da nadiren insülin gereksiniminin olmadığı) glisemik kontrolün sağlandığı bir balayı (remisyon) dönemi yaşanabilir. Bununla birlikte, otoimmün süreç geride kalan beta hücrelerini de tahrip ettiğinden, birey kısa bir süre sonra tamamen insüline bağımlı bir hale gelecektir.

2.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Etiyolojisi ve Patogenezi

Tip 1 DM etiyolojisi bilinmemektedir. Ancak hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Genetik havuz aynı kalmasına rağmen bazı toplumlarda diyabet görülme insidansının arttığı ve görülme yaşının küçüldüğüne dikkat çeken ve göçmen topluluklarda Tip 1 DM görülme sıklığının asıl ülkelerinde yaşayan soydaşlarına göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar Tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin önemini ortaya koymaktadır [15]. Tip 1 DM insidansındaki coğrafi farklılık, toplumların etnik özellikleri, yıllık ortalama sıcaklık, bazı viral enfeksiyonların prevalansları ve yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Göçmen popülasyonlarla yapılan çalışmalar, Tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin önemini göstermiştir [16]. Örneğin Hawaii'de yaşayan Japon kökenli çocuklarda Tip 1 DM görülme sıklığı, Japonya'da yaşayanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır [17]. Benzer şekilde Kanada'da yaşayan Yahudi çocuklarda Tip 1 DM insidansının İsrail'de yaşayanlara kıyasla 4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir [18]. Monozigot ikizlerdeki %35 olarak bildirilen konkordans hızı da çevresel faktörlerin katkısını destekler.

Genetik Faktörler

Tip 1 DM gelişimi için tanımlanmış resesif veya dominant bir genetik geçişi yoktur. Çoğu vaka sporadiktir. Tip 1 DM hastalarının ancak %10-15'inde ailede diyabet öyküsü vardır. Tip 1 DM' de görülen bazı genetik belirleyicilerin aile bireylerinde daha sık görüldüğü ve Tip 1 DM' li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15–20 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Annesinde Tip 1 DM olan bir çocuğun Tip 1 DM olma riski %3 iken, babasında Tip 1 DM varsa bu risk %6' dır. Olasılıkla maternal veya transplasental faktörler riski azaltmaktadır. Monozigot ikizlerde Tip 1 DM konkordans hızı %35-70 bulunmuştur. Dizigot ikizlerde ise bu oran %5-10 düzeyindedir [19]. Hastalığı olan bireylerin akrabalarında tip 1 DM gelişme riski on kat artmakla birlikte, risk nispeten düşüktür. Genetik geçişin önemine vurgu yapan pek çok çalışmadan çıkan sonuç, bu geçişin kompleks ve multifaktöriyel

olduğudur [20]. Bu veriler Tip 1 DM gelişiminde genetiğin katkısını göstermekle birlikte, çevresel etkenlerin önemine de dikkat çekmektedir. Tip 1 DM gelişimine yatkınlığı açıklamak için Eisenbarth' ın 1980'lerde kurduğu model halen kabul görmektedir [21]. Bu modele göre, Tip 1 DM gelişimi için gereken duyarlılık genetik olarak belirlenir. En önemli iki duyarlılık bölgesi human leukocyte antigen (HLA) ve insülin gen bölgeleridir [22]. 6. kromozomun kısa kolunda yer alan major histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalize bölgede bulunan HLA genotipleri DR ve DQ, duyarlılığın yaklaşık %50'sinden sorumludur [23, 24]. Yüksek risk içeren HLA haplotiplerinin yanısıra (DR3 ve DR4 en iyi bilinen olmak üzere, DQA1*0301-DQB1*0302, ve DQA1*0501-DQB1*0201 gibi) koruyucu HLA haplotipleri de (DQA1*0102-DQB1*0602, DRB1*1401 gibi) tanımlanmıştır [25]. Bu duyarlılık genlerinin immün yanıtı düzenlemekte önemli olduğu düşünülmektedir. Tip 1 DM hastalarının büyük çoğunluğu HLA DR3 ve DR4 sınıf II antijenlerini taşımaktadır. Bu antijenlerin varlığında Tip 1 DM gelişme riskinin 2-3 kat, her ikisinin varlığında ise riskin 7-10 kat arttığı gösterilmiştir. Ancak, Tip 1 DM hastalarının yaklaşık %10'u HLA DR3/4 negatiftir. Bu hastalarda HLA dışındaki genlerin de (diyabete yatkınlığın yaklaşık %10'undan sorumlu olan ve 11. kromozomda yerleşen insülin geninin 5' bölgesindeki polimorfik bir DNA loküsünün) rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlığı olan bireylerde Tip 1 DM gelişimi çevresel faktörlere maruziyet sıklığı ve süresine bağlıdır. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalar Tip 1 DM etiolojisinde çevresel faktörlerin en az genetik kalıtım kadar önemli rol oynadığını göstermektedir. Tip 1 DM riskini arttıran çevresel faktörlerin başında virüsler gelmektedir. Kabakulak, konjenital rubella, koksaki virüs B4 özellikle suçlanan virüslerdir [10]. Kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak Tip 1 DM epidemisi sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Virüslerin β hücre harabiyetine hangi mekanizmayla yol açtığı tam olarak bilinmemekle birlikte, β hücrelerini doğrudan hasarlıyor veya

β hücrelerine olan otoimmün saldırıyı tetikleyebilir olabilecekleri düşünülmektedir. İmmün sistemin yanlılıkla bazı viral peptidlerle homoloji gösteren β hücre proteinlerini hedef almasına yol açan moleküler benzerlik teorisi üzerinde de durulmaktadır [26]. Bazı kimyasal ajan ve ilaçların (alloksan, streptozotosin, pentamidin ve vacor) pankreasın β hücrelerinde hasara yol açarak Tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Erken süt çocukluğu döneminde maruz kalınan inek sütü proteininin adacık hücre antikörlerinin gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüştür [27, 28]. Epidemiyolojik çalışmalar anne sütünün otoimmün hastalık riskini azalttığı, yani ilk 6 ay anne sütü ile beslenmenin Tip 1 DM için koruyucu olduğu sonucuna varmıştır [29, 30]. Tip 1 DM gelişiminin immunmodulator etkisi olan Vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür [31, 32]. Dünyada Tip 1 DM' nin en sık görüldüğü ülke Finlandiya olup, özellikle daha az güneş ışınlarına maruz kalan kuzey kesimindeki insanlarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Finlandiya'da diyetle vitamin D eklenmesinin etkisi ile ilgili yapılan geniş serili bir süt çocukluğu dönemindeki çalışmada, vitamin D takviyesinin Tip 1 DM gelişim riskinde azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir [33]. Aynı çalışmada yenidoğanlara yeterli vitamin D takviyesinin yapılması durumunda, artma eğiliminde olan Tip 1 DM insidansının azalabileceği öngörülmüştür.

Otoimmünite

Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler. Hastaların çoğunda tanı sırasında dolaşımda β hücre proteinlerine karşı antikörler saptanır. Bunlar adacık hücre antikörleri (islet cell antibody, ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz 65 antikoru (GAD), tirozin fosfatase IA2 antikoru (ICA512) ve çinko transporter 8 antikörüdür (ZnT8) [26]. IAA tanımlanmış ilk ve beta hücrelerine özgül olan tek otoantijendir, insülin uygulanmasına başlanmadan önce tip 1 DM' li hastalarda bulunmaktadır. IAA insülin ile tedavi edilmekte olan herkeste birkaç hafta veya ay sonrası gelişmektedir. Bu nedenle insülin ile tedavi edilmekte olan hastalarda tip 1 DM tanısında

kullanılamaz. ICA512 otoantikörleri günümüzde bilinen en spesifik otoantikörlerdir, tespit edildiğinde IAA ve GAD65 antikörleri zaten mevcuttur.

Bu antikörler doğrudan β hücresi hasarı yapmazlar. Hasara yol açan hücreyel immün sistemdir. T lenfositler adacıkları infiltre eder (insülitis) ve β hücrelerini harabiyete uğratar. Tanı sırasında Tip 1 DM' li hastaların pankreas adacıklarında yaygın olarak sitotoksik ve yardımcı T lenfosit infiltrasyonu görülür. Pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin %80-90'nın haraplanması durumunda diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır [14]. Tek antikör pozitifliği olanlarda progresyon daha yavaş seyirli iken çoklu antikör pozitifliği olanlarda bu otoimmün yıkım sürecinin daha hızlı olduğu saptanmıştır. β hücre antijenlerine karşı gelişen antikörlerin Tip 1 DM olgularının %70-80' inde pozitif olduğu bilinmektedir. Bu antikörlerin ailesinde Tip 1 DM öyküsü olanların %3' ünde, genel popülasyonun %0.3-0.4'ünde pozitif olabileceği bildirilmiştir [25]. Tanı ve tarama amaçlı sensitif, spesifik ve ucuz olması nedeniyle GAD65 antikörünün kullanılması tercih edilmektedir. Yeni tanı Tip 1 DM' li bir hastada GAD65 antikör pozitifliği %60-80 oranında saptanırken, ICA %70, adacık hücre yüzey antikörü olan ICA512 %40-60, IAA %35-60 oranında pozitif saptanabilir. Antikör pozitiflik oranları ve titreleri Tip 1 DM gelişiminden bağımsızdır [34].

2.5.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Tip 1 DM kliniği hiperglisemi ve hiperketonemiye bağlı semptom ve bulgularla ortaya çıkar [35]. İnsülin yokluğunda glukoz enerji kaynağı olarak kullanılamaz ve kandaki düzeyi yükselir. Hiperglisemi oluşumunun nedeni glikojen depolarının yıkılması, glukoneogenezin uyarılması ve periferik dokularda glukoz kullanımının azalmasıdır. Hipergliseminin böbrek eşiğini (>180 mg/dl) aşması sonucu oluşan glukozüri osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır. Bu durum klinikte kendini poliüri ve susama ile gösterir. İnsülin yetersizliği kas ve yağ depolarındaki serbest yağ asitlerinin ve amino asitlerin karaciğere taşınarak hızla glukoz ve ketonlara dönüşmesine neden olur. İştah normal, hatta artmış

olmasına karşın kilo kaybı ile karşılaşılması sıktır. Bu durum su, glikojen ve trigliserid depolarının tüketilmesine bağlıdır. Tablo kronikleştikçe amino asitlerin glukoz ve keton cisimlerine dönüşmesi sonucu oluşan kas kitlesindeki azalma kilo kaybına katkıda bulunur. Bu patoloji halsizlik, güçsüzlük ve ortostotik hipotansiyon olarak belirti verir. Tip 1 DM genellikle akut başlangıçlıdır. Hatta olguların %15-40' ı ketoasidoz tablosuyla tanı alır. Ketoasidozun şiddetlendirdiği hiperosmolalite ve dehidratasyon, bulantı ve kusmaya yol açar. Hastalarda genel durumda bozulma, hatta stupor ve koma gelişebilir.

Laboratuvar bulgusu olarak hiperglisemi, glukozüri, ketonüri, ketonemi ve metabolik asidoz görülür. Lökositöz yaygındır. Nonspesifik serum amilazı yükselebilir [35].

2.5.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Tanısı

Tip 1 DM tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametrelerle konur. Glukozüri ve ketonüriye sıklıkla hiperglisemi eşlik eder. Kan glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerindedir. Oral glukoz tolerans testi genellikle gerekmez [35].

2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus ile Birlikte Görülen Organ Spesifik Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 DM' de otoimmün saldırıya tiroid, mide, barsak, deri, adrenal bezler gibi organlar da maruz kalabilir [36]. Tip 1 DM' li hastalarda diğer organları etkileyen otoimmün hastalıklar sık görülmektedir ve bunların varlığı tip 1 DM' nin prognozunu etkilediği için taranması önerilmektedir [37].

2.6.1. Otoimmün Tiroid Hastalığı

Serum anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti tiroglobülin (anti-Tg) düzeylerinin ölçülmesi kronik otoimmün tiroidit tanısı konulmasını sağlar.

Düşük derecede anti-Tg titrelerine yaşlılarda ve başka otoimmün hastalıkları olanlarda rastlanabilir. Otoimmün tiroid hastalığı (OTH) olan ve anti-TPO pozitifliği bulunan hemen tüm hastalarda anti-Tg de yüksek bulunacağından, anti-Tg tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Anti-TPO ve anti-Tg, otoimmün tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95-100 oranında, Basedow- Graves hastalığında %60–90 oranında pozitifdir. Normal popülasyonda ve otoimmün zemini olmayan tiroid hastalıklarında da düşük titrede bulunabilirler [38].

Kendisinde ya da ailesinde otoimmün endokrinopatisi olan hastalarda OTH prevalansı beklenenden daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda yeni tanı almış tip 1 DM' li hastalarda anti- TG %33, anti- TPO %38 oranında pozitif bulunmuştur. Hashimoto hastalığı ise tip 1 DM' li hastalarda %20-%30 oranında görülmektedir [2].

OTH' de, hastalığa yatkınlığı tanımlamak için birkaç gen lokusu gösterilmiştir. Bu genlere, aktive T lenfositlerin yüzeyinde eksprese olan bir immunmodülatör molekül sitotoksik T lenfosit antijen 4' ün (CTLA-4) katkısı büyüktür. Diğer lokuslar daha az derecede öneme sahiptir. Bunlar kromozom 6p2' de lokalize olan majör histokompabilite kompleksi (MHC) genlerinden bir ya da fazlasını içerir. Hem CTLA-4 hem de MHC gen lokusları tip 1 DM' ye yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir [39].

2.6.2. Atrofik Gastrit

Erişkin tip pernisiyöz anemide (PA) esas bozukluk kronik atrofik gastrittir. Esas hücreler ve paryetal hücrelerin kaybının yanında intrinsek faktörün eksikliğine neden olan bu patoloji kalıtsal özelliklerin de zemin hazırladığı bir otoimmün olaya bağlanmaktadır. Pernisiyöz anemili hastaların %81' inde anti parietal antikor (APA) pozitifliği saptanmıştır [40]. Tiroid antikoru olguların %50' sinde görülür. PA olgularında ayrıca Graves, miksödem ve vitiligo ile bazı olgularda otoimmün hemolitik anemi, Addison hastalığı, idyopatik hipoparatiroidi ve poliglanduler tip I-II otoimmün sendrom birlikteliği söz konusu olabilmektedir. Gastrik otoimmünite tip 1 DM' li hastaların yaklaşık %25' inde görülmektedir [41].

2.6.3. Addison Hastalığı

AH' nin en sık nedeni otoimmünitedir. Otoimmün adrenal yetmezlikte, hem hümorale hem de hücre aracılı immün mekanizmalar ile adrenal korteks harabiyeti görülmektedir. İmmün mekanizma çoğu kez adrenal bezlerle birlikte diğer endokrin bezlere de karşı aktive olur (poliglandüler otoimmün sendromlar). Bununla birlikte, başka bir otoimmün hastalığı bulunan kişilerde adrenal yetmezlik nadir görülür [42]. Tip 1 DM ile görülme sıklığı diğer otoimmün hastalıklara göre daha nadirdir. Tekrarlayan hipoglisemi atakları geçiren tip 1 DM' li hastalarda araştırılması önerilir [43]. Sağlıklı kişilerde sabah serum kortizol düzeyi genellikle 10–20 µg/dl düzeyindedir. Sabah kortizol düzeyinin 3 µg/dl' nin altında bulunması adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürür. AH' nin tip 1 diyabette ikinci en sık HLA haplotipi olan HLA DR3-DQ2 ile kuvvetle ilişkili olduğu bildirilmiştir [2].

2.6.4. Vitiligo

Vitiligo melanositlerin otoimmün harabiyeti nedeniyle deride hipopigmentasyon ile seyreden kazanılmış bir hastalıktır. Vitiligo insidansı diyabetik hastalarda normal popülasyona göre daha yüksektir. Diyabetik hastaların %1-7'sinde vitiligo görülmektedir. Otoimmün bir hastalık olan vitiligo özellikle tip 1 diyabet ile birliktelik gösterir [44]. En son yapılan çalışmalarda vitiligo hastalığı olanlarda %28 oranında anti-TPO pozitifliği tespit edilmiştir [45].

2.6.5. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH) otoimmün tiroid hastalığından sonra tip 1 DM ile birlikte en sık görülen ikinci komorbidedir [46, 47]. ÇH ve tip 1 DM birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiş olup bu birliktelik ortak HLA DR3-DQ2/HLA DR7-DQ2 doku antijenlerine bağlanmaktadır. Popülasyonun %0,1-0,5 'ini etkileyen ÇH' nin görülme sıklığı tip 1 DM' li hastalarda %8' e kadar çıkmaktadır [48, 49]. ÇH' nin erken tanısında anti-doku transglutaminaz IgA (anti doku tg IgA)

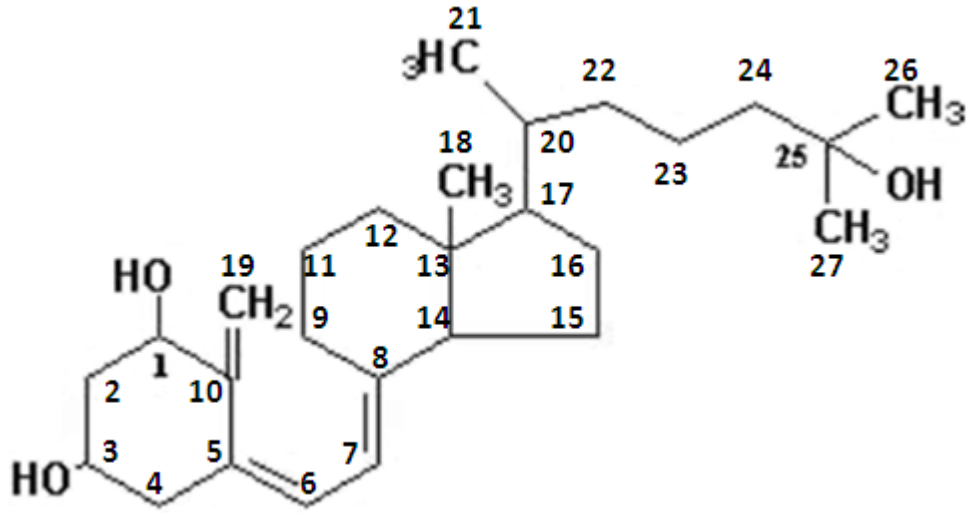
antikorunun sensitivitesi ve spesifitesi diğer antikorlara göre daha yüksek bulunmuştur [50].

2.7. D Vitamini

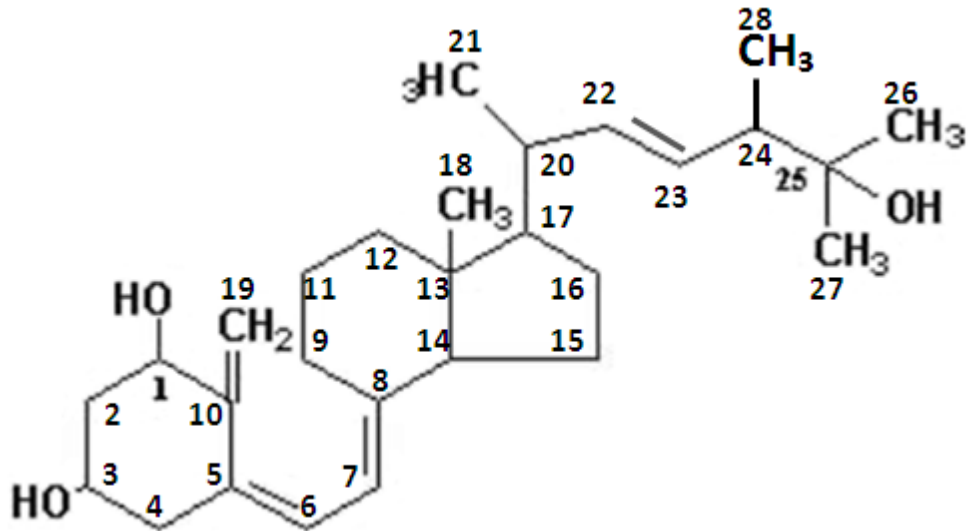
Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitamini. D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönüşmektedir. Ayrıca D vitamininin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir [51]. Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir [52]. 1923' de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır [53]. Hess ve arkadaşları ise sığırcılarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir [54]. Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler [51].

2.7.1. D Vitamininin Kimyasal Yapısı

Bir siklopentanoperhidrofenentren türevidir. Bu halka sisteminin B halkasının 5., 6. ve 7., 8. karbonları arası ikişer çift bağlı ve 9., 10. karbonları arası açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş durumdadır. İki önemli türevi vardır. Biri kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol'den türeyen vitamin D₃, yani kolekalsiferol, diğeri ergosterol'den türeyen vitamin D₂, yani ergokalsiferoldür. Aralarındaki fark 17 nolu karbon atomuna bağlı yan kolda, kolekalsiferol'de 8, ergokalsiferol'de 9 karbon atomu bulunması ve kolekalsiferolün doymuş, ergokalsiferolün bir çift bağ taşımasıdır (şekil 2.1) [55]



$C_{27}H_{44}O_3$,kolekalsiferol, vitamin D₃



$C_{28}H_{44}O_3$ ergokalsiferol , vitamin D₂

Şekil-2.1. Vitamin D₂ ve D₃ 'ün kimyasal yapısı

2.7.2. D Vitaminin Sentezi ve Metabolizması

Bitkisel kökenli ergokalsiferol (D_2 vitamini; $25(OH)D_2$) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir [56]. İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir [51, 57]. Karaciğerde sentez edilen kolesterol deride 7-DHC çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm) epidermisi geçer ve 7-DHC deki çift bağlar tarafından absorbe olur. Deride yapılan D_3 vitamini bir α -1 globülin olan D vitamini bağlayıcı protein (DBP)'e bağlanarak karaciğere taşınır [51, 57].

Hayvansal besinlerden alınan D_3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D_2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir [53]. Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hidroksilaz enzimi (25-OHase) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole ($25(OH)D_2$) veya 25 hidroksikolekalsiferole ($25(OH)D_3$) dönüşür. $25(OH)D_3$ kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu, ürün feedback mekanizması ile düzenlenir [57].

$25(OH)D$ vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür [51, 57].

Kalsidiol, DBP'e bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelere geçmektedir. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride $25(OH)D$, 1α -hidroksilaz (1α -OHase) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e ($1,25(OH)_2D$) dönüşür. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D

vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂D vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir [58].

Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmı böbrek proksimal tubuluslarında olur. Plasenta, en önemli ekstrarenal 1,25(OH)₂D yapım yeridir [51]. 1 α -OHase enziminin en önemli regülatörü parathormon (PTH) dur. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu, 1,25(OH)₂D vitamin üretimini arttıran diğer faktörlerdir. Bu enzimi sentezleyen CYP1 geni mutasyonları “vitamin D bağımlı raşitizm tip 1” den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)₂D vitamini günde 1 micrograma kadar üretilir ve plazmada 40- 60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Plazma yarılanma süresi 3-6 saattir [51, 57]

Serum kalsiyum düzeyinin 8,8 mg/dl altına düşmesi ile PTH sekresyonunda paralel hızlı bir artış olur ve böylece kemikten ek kalsiyum mobilize edilir. PTH böbrekte 1,25(OH)₂D sentezini ve bu da kemik ve barsakta kalsiyum mobilizasyonunu uyarır ve negatif feedback yolu ile PTH sentezi düzenlenir [51].

2.7.3. D Vitamininin Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D, D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir [54] 1,25(OH)₂D vitamini, DBP' ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. DBP ortalama 53kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Plazma DBP miktarı, sirkülasyonda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP' nin % 5' i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. 25(OH)D veya 1,25(OH)₂D vitamini total miktarının yalnız % 1'inin dolaşımda serbest bulunması, D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır [59].

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR, vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindedir. VDR'

lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD' luk bir proteindir. VDR' leri barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂D üreten yerlerdir [51, 60].

D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere D vitamini yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE' ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretilir [54, 60].

1,25(OH)₂D'nin hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır. Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır [51, 57]

2.7.4. D Vitamininin Sentezini Etkileyen Faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacımızın çok az miktarı doğal gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise vücudumuzun en büyük organı olan ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7-DHC' un fotoizomerizasyonu ile başlayan ve gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. 25(OH)D vitamininin serumdaki seviyesi mor ötesi ışınlar ile artar, ancak endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂D vitamini ise mor ötesi ışınlardan etkilenmemektedir [51].

Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7-DHC miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte D vitamin yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir [61, 62].

Dış etkenler

- Güneş zirve açısı,
- Enlem ile mevsimsel değişiklikler,
- Atmosferin özellikleri,
- Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği [62, 63].

Kişisel etkenler

- Melanin: Melanin doğal bir filtre olup özellikle D₃ vitamini sentezlettiren 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve pro D₃ vitamini ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Ciltte melanin miktarı artıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir.
- Yaşlanma: Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D₃ oluşumu azalmaktadır [64, 65]
- Güneş gören cilt alanı [66]
- Güneş koruyucular [67]
- Obezite: Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400 ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir [68, 69].

2.7.5. D Vitamini İhtiyaçları

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte morötesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'den sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde D vitamini üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışıklarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır [51, 70, 71].

Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 İÜ/gün, 51- 70 yaş arasına 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 İÜ/gün D vitamini önerilmektedir [51, 72]. Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 IU/gün D vitamin desteği önermektedir [73].

Yukarıda önerilen dozlar genelde kemik sağlığını ve çocukları raşitizmden koruması için önerilen dozlardır. D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük optimal D vitamin ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamin miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksititeyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 IU ile 4000 IU gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir [74].

Gebelikte ve laktasyonda, optimal D vitamin ihtiyaçları bilinmemekle birlikte bugün önerilen 200-400 IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Gebeliğin son trimesterinde 1000 IU/gün D vitamini desteği alan ve almayan gebeler arasında, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliği daha fazla olduğu, bebekler bir yaşında görüldüğünde, daha az kilo aldıkları ve büyüme hızının daha düşük olduğunu bildirilmektedir [75]. Hollis BW ve Wagner CL. emziren annelere 2000 ve 4000 IU/gün D vitamini verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamin ihtiyaçlarının karşılanacağını ve süt çocuklarının D vitamin değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirmektedirler [76].

D vitamin eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır: 1,25(OH)₂D vitamin ve 25(OH)D vitamini. Serum 25(OH)D vitamin değerleri en uygun laboratuvar test olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir [58]. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir. Serum 25(OH)D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂D vitamin değerleri etkilenmemektedir [56].

Serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 20 ng/ml altında olması eksiklik, 20-32 ng/ml arasında olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir [56]. Ancak bazı otörler son zamanlarda yapılan yayınlarda bu değerleri <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30ng/ml normal olarak kabul etmektedir [77].

2.7.6. D Vitamininin Kalsiyum Metabolizmasıyla İlişkili Fonksiyonları

D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

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

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

3) 1,25(OH)₂D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir [51, 57].

2.7.7. D Vitamininin Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları

Yapılan hayvan, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında birçok fonksiyonu olduğunu göstermektedir D vitamininin böbrek dışında yapıldığı yönünde ilk bildirimler 1980'li yıllarda hiperkalsemi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde normal veya yüksek aktif D vitamini saptanan olgulara dayanmaktadır. Daha sonra makrofajların 25(OH)D' den aktif D vitamini yapma yeteneklerinin olduğu

bildirilmiş; ardından bu özelliğin deri, meme, prostat, akciğer ve beyin dokularında da olduğu bulunmuştur.

D vitamininin hedef dokulardaki klasik olmayan etkilerini üç grupta toplamak mümkündür. Bunlar immün fonksiyonların regülasyonu, hücrel proliferasyon ve diferansiyasyonun regülasyonu ve hormon sekresyonunun regülasyonudur.

İmmün Fonksiyonların Regülasyonu

D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkileri yaklaşık 25 yıl öncesine uzanan üç önemli keşifle ayrıntılandırılmaya başlamıştır. Bunlar; (a) İnsan aktif enflamatuvar hücrelerde VDR' nin varlığı; (b) Aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği; (c) Sarkoidoz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu yolu ile aktif D vitamini üretimini sağlamasıdır [78].

D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişki başlangıçta gözlemsel klinik çalışmalara dayandırılıyordu. Örnek olarak; multiple skleroz (MS) ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve tip 1 DM gibi bazı kronik sistemik hastalıklar; Kanada, Kuzey Amerika ve Avrupa'da yani kuzey yarım kürede sık görölmektedir. Bu bölgelerin ortak özelliği özellikle kış aylarında güneş ışınlarının D vitamini yapımı için yetersiz olmasıdır [79, 80]. Yeni prospektif çalışmalarda; güneş ışığı dikkate alınmaksızın ağızdan yüksek doz D vitamini alımının tip 1 DM, MS ve romatoid artrit (RA) riskini azalttığı hipotezini desteklemektedir [73, 80-82].

Kazanılmış İmmünite

Kazanılmış immün cevap; makrofajlar ve dentritik hücreler gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin sırası ile sitokin ve immünglobülinler üreterek egzojen ajanlara karşı spesifik olarak savaşma kabiliyeti ile fonksiyon görür. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine

inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobülin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını süprese eder. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. VDR' nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise VDR ihmal edilebilecek düzeydedir. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrışır. Bunlar Th1 (enflamatuar T-hücreler), Th2 (anti-enflamatuar T-hücreler)(Şekil 2) [78, 80, 82-84]. Th1 hücreleri; proenflamatuar sitokinler, IFN-gamma, IL-2 ve TNF alfa, üretirler ve bu sayede kuvvetli hücrel immün cevaptan sorumludurlar (otoimmünite).

Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuar sitokinler, IL-4 ve IL-5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyararak anti-enflamatuar sitokinleri (TGF-beta- 1, IL-1, IL-4, 5) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-enflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini pro-enflamatuar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek antienflamatuar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuar sitokinler aslında tip 1 DM, MS, RA ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiyopatogenezinde de görev almaktadırlar.

Yine bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda VDR içerirler ve bu hücrelerin olgun şekilleri etkili Th1 yanıtı için ve bir proenflamatuar sitokin olan IL- 12 salınımı için gereklidir. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımını inhibe ederken, antienflamatuar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar. Yine, Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatuar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir (Şekil 2). T regülatuar (Treg) hücreler self toleransın idamesini sağlar. Bu hücrelerin (Treg) anahtar görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemektir. Aktif D vitamini, CD4/CD25, regülatuar T hücrelerinin (Treg) pozitif yönde

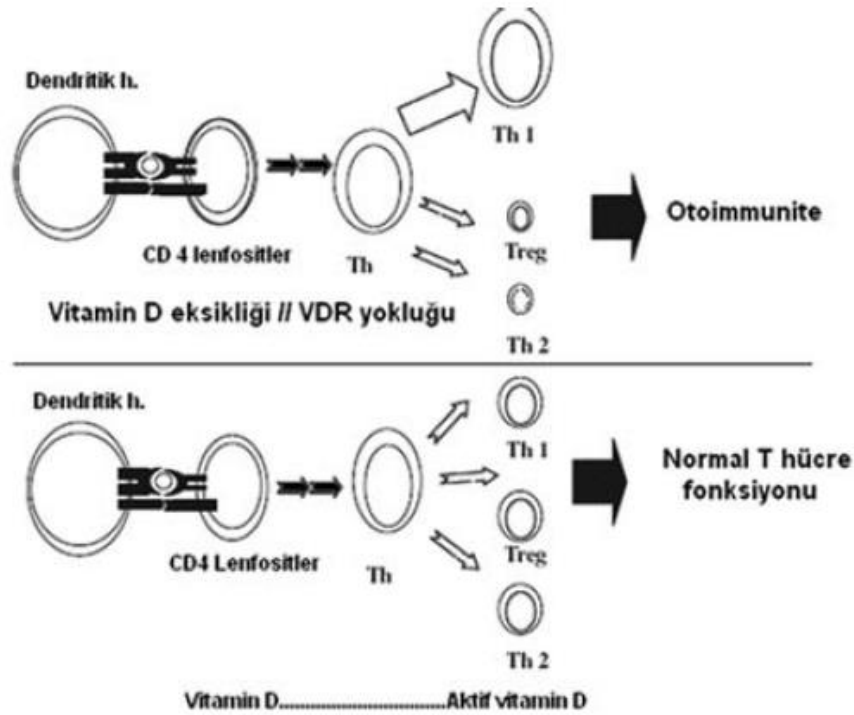
etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayı ve aktivitesi bozulur; Th1 üzerine blok etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır. Th17 ise birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görev almaktadır. Aktif D vitamini; Th17 üzerine inhibitor etki yaparak otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar bulunmaktadır [79, 84-86].

D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü bir Th1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur ve lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar. Bir başka deyişle; kazanılmış immün cevabın D vitamini tarafından baskılanması enfeksiyon ajanlarına karşı verilecek cevabın azalmasına da yol açabilmektedir [85].

Otoimmün Hastalıklardaki İmmün Modülatör Etkisi

Aktif D vitamini ve analoglarının lpr/lpr farelerde lupus benzeri belirtileri engellediği, deneysel allerjik ensefalit (DAE), kollajenin indüklediği, artrit gelişimi ve enflamatuar barsak hastalığı gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Ne var ki, aktif D vitamininin otoimmün hastalıkların gelişimi üzerine olan etkisi kısmi olarak değerlendirilmektedir. Yine aktif D vitamini non obez diyabetik (NOD) farelerde adacık hücre transplantasyonundan sonra otoimmün hastalık tekrarını azaltmaktadır. D vitamininin, otoimmün hastalıkların önlenmesi, tedavisi ve allograft atılımını kontrol etmesi; T regulatuar hücrelerini indükleyerek, antijen sunucu hücre, dendritik hücre ve T hücre modülasyonunu yaparak gerçekleştirmektedir [82-84, 86-90].

Aktif D vitamini, otoimmün diyabet ve DAE gelişiminin önlenmesinde siklosporin A ve sirolimus ile additif veya sinerjistik etki yapmaktadır. Bu etkiler özellikle renal allograftlarda IL-2, IL-12 yapımını inhibe ederek ve IL-10 düzeyini arttırarak gerçekleşmektedir [82, 91].



Şekil 2.2. Vitamin D ve CD₄ T hücre etkileşimi

2.8. D Vitamini ve Tip 1 Diyabetes Mellitus

Pankreasın beta hücresinin destrüksiyonundan birçok efektör mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Bunlar; (a) CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th1 diferansiyasyonu ve böylece proenflamatuar sitokinlerin aktivasyonu, (b) Th1 hücre aktivasyonu ve spesifik hücresel oto-antijenler yolu ile oto-reaktif T hücre klonlarının ortaya çıkması ve böylece periferik hücrelere karşı self tolerans kaybolması, (c) IL-12 sentezinin artması ve süpresör mekanizmaların yetersizliğidir. Yapılan çalışmalarda aktif D vitamini ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th-1 egemenliğini engellediği gösterilmiştir. Yine CD4/CD25 ve fox P3 regülatur T hücre sayılarını arttırlar ve böylece diyabetin kontrolünde fayda sağlarlar.

D vitamininin aktif formunun immun ve metabolik etkilerini arttırmak için çok yüksek dozlar gerekmektedir. Bu da hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve potansiyel kemik dekalsifikasyonuna neden olabilir [92]. Böyle bir engeli aşmak için immun modulator işlevi olan ancak kalsiyum ve kemik üzerine etkisi az olan sentetik 1,25 (OH)₂ D vitamini analogları geliştirilmektedir. Bir D vitamini analogu olan Ro-262198 (D vitamininden 100 misli güçlü immün süpresif aktivite ve nonhiper kalsemik etki) erişkin NOD farelerde tip 1 DM'nin kontrolünde etkili olduğu ve hastalığın kliniğinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu etkiler; IL-12 süpresyonu, pankreasın Th1 hücreleri ile infiltrasyonunun inhibisyonu, pankreatik lenf nodlarında Treg hücrelerinin artması immünolojik sürecin baskılanmasına ve böylece NOD farelerde tip 1 DM'nin klinik olarak başlamasının gecikmesine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu süreçte CD4/CD25 Treg hücreleri, Th2' ye diferansiyasyondan daha önemli bulunmuştur. Yine aktif D vitamini veya analoglarının pro-apoptotik etkileri nedeni ile dendritik hücreler ve T hücreleri üzerinden immün toleransın uzamasını sağlayarak diyabetin ortaya çıkışının gecikmesine neden olmaktadır. Kısa süreli aktif D vitamini veya analog uygulanan pre-diyabetik erişkin NOD farelerde tip 1 DM gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir [84].

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kuzeyde yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak tip 1 DM insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir [80, 86].

Hyppönen arkadaşları 10.366 bebeği yaklaşık 30 yıl sonra tip 1 DM bakımından değerlendiren çalışmalarında; 9124 (%88) bebekte düzenli olarak bir yaşına kadar D vitamini verildiği, bu vakaların 8582'sinin (%94) önerilen oranda (>2000 U/gün) D vitamini aldığı ve bu bebeklerin ileride tip 1 DM gelişmesinin %80 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Bu durum D vitamininin tip 1 DM gelişiminde rolü olduğuna işaret etmektedir [33]. Bununla birlikte, D vitamini ve insülin salınım kinetiğini değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gözlemsel çalışmalara dayanılarak özellikle yaşamın erken dönemlerinde Tip 1 DM gelişme ihtimali yüksek kişilerde D vitamini

eksikliğinden kaçınılmalıdır. D vitamini veya analoglarının yüksek doz takviyesi Tip 1 DM' nin önlenmesi veya tedavisinde terapötik role sahiptir ancak halen araştırılmaktadır.[93]

2.9. D Vitamini ve Addison Hastalığı

AH' nda ana genetik yatkınlık HLA lokusunda tespit edilmesine rağmen tip 1 DM gibi diğer otoimmün endokrin hastalıklardakine benzer şekilde VDR ve 25(OH)D₃-1 alfa hidroksilazı (CYP27B1) da içeren genler de tanımlanmıştır [94, 95]. Bu ortak genetik ilişki varsayımı D vitamini sisteminin immün aracılı inflamatuvar hastalıklarda önemli patofizyolojik yollarla ilgili olabileceğini çünkü aktif 1,25 (OH)₂D' nin CYP21A2' nin downregülasyonunu, CYP11A1 ve CYP17A1' nin upregülasyonunu sağlayarak steroidogenez baskılayabileceğini önermektedir [96]. Adrenal hücre modelinde (NCI-H295R) D vitamini sadece immün sistem üzerine değil aynı zamanda adrenal dokunun kendisine de etki eder [97]. 25(OH)D vitamini konsantrasyonlarında otoimmün AH ve kontrol grubu arasında farklılık olup olmadığı bilinmemektedir ve halen araştırılmaktadır. AH' nda D vitamininin genetik yatkınlık modifikasyonunda önemli olabileceği düşünülmektedir [96].

2.10. D Vitamini ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları

OTH' nda otoimmün süreç 1,25(OH)₂D tarafından çeşitli aşamalarda bastırılmış olabilir. Öncelikle D vitamini T hücre bağımlı dendritik hücre aktivasyonunu bastırır, sonrasında Th1 proliferasyonunu ve interferon (IFN) gama gibi Th1 hücresinden salınan sitokin sentezini azaltır. D vitamini aynı zamanda tiroisitlerin tiroid antijenlerini açığa çıkarmasını indükleyen ve tiroisitlerin üzerinde bulunan MHC II yüzey HLA-DR antijenlerinin ekspresyonunu IFN- gama sentezini azaltarak inhibe eder. Ayrıca 1,25(OH)₂D T hücreleri tarafından aktive edilen B hücrelerin proliferasyonunu baskılar ve B hücrelerinin apoptozisini indükleyebilir. Böylece D vitamini tiroid antijenleri ile reaksiyona giren otoantikörleri azaltabilir [98-100]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda düşük D vitamini konsantrasyonları ve D vitamini fonksiyonunda azalmayla sonuçlanan diğer koşulların (örneğin belirli VDR gen polimorfizmi,

D vitamini bağlayıcı protein ve bu proteinin genindeki patolojiler) Hashimoto tiroiditi gelişme riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür [100-102]. Graves hastalarında ise remisyon elde edilenlerde remisyon olmayan hastalara kıyasla 25(OH)D vitamini konsantrasyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir [103].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 23 Mayıs 2013 tarihinde 80558721/183 numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Bu araştırma, Mayıs 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda yürütüldü.

Çalışmaya ESOGÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniği ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Hastalar; çalışma hakkında bilgilendirildikten ve onam formu imzalandıktan sonra hasta grubuna dahil edildi.

Vitamin D düzeyinin alt sınırı bellidir. Mevsime bakılmaksızın 25(OH)D vitamini seviyeleri 25 ng/ml altında ise D vitamini eksikliği olarak değerlendirilir. Bu nedenle çalışmada mevsimsel düzenlenmeye gidilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: (i) Erişkin yaş grubunda olması (18 yaş ve üzeri), (ii) Daha önce bilinen bir kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yok iken yeni DM tanısı almış hastalarda tip 1 DM tanısı koyduracak Anti-GAD, adacık hücre antikoru ve anti insülin antikorlarının bir ya da daha fazlasının pozitifliğinin eşlik etmesi,(iii) Kontrol grubu için yeni tanı tip 1 DM'li hastalar ile benzer yaş aralığındaki sağlıklı erişkinler (iiii) Çalışma bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmaya rıza göstermiş olması şeklinde belirlendi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: (i) D vitamini düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olması, (ii) Kalsiyum, fosfor metabolizmasıyla ilişkili hastalığı

olması,(iii) Böbrek ve karaciğer yetmezliği olması,(iiii) Kemik metabolizma bozukluğu (raşizm, osteoporoz veya osteopeni) olması veya bununla ilgili ilaç kullanması,(iiiii) Primer hiperparatiroidisi olması,(iiiii) Kronik inflamatuvar hastalığı olması,(iiiii) Sağlıklı kontrol grubu için diyabet, tiroid hastalığı açısından bilinen bir öyküsü ve yakınması olması şeklinde belirlendi.

Ayrıca eski tanı tip 1 DM' li poliklinik takibindeki olgularımızda tip 1 diyabete eşlik eden organ spesifik otoimmün bozuklukların sıklığı retrospektif olarak belirlenerek çalışmaya dahil edildi.

Sonuç olarak benzer yaş, cinsiyet dağılımı ve VKI' ne sahip yeni tanı tip 1 diyabetli 50 olgu, eski tanı tip 1 diyabetli 50 olgu ve 60 sağlıklı kontrol olgusu çalışmamızdaki toplam 160 olguyu oluşturdu.

3.3. Hasta Grubu Materyalleri

3.3.1. Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı ve boy oda giysileri ile açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek [(ağırlık/boy²) (kg/m²)] hesaplandı.

3.3.2. Vitiligo Değerlendirmesi

Hasta ve kontrol gruplarına vitiligo araştırmaya yönelik hipopigmente cilt alanları açısından deri muayenesi yapılmıştır.

3.3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Hastaların en az 8 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-09.00 saatleri arasında kan tetkikleri çalışıldı. Tetkikler öncesinde diyabetli hastaların kullanmakta olduğu uzun etkili insülinleri 24 saat, kısa etkili insülinleri en az 10 saat uygulanmadı. Tüm hastaların 25(OH) D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalin

fosfataz, parathormon, albümin, anti TPO, sT4, TSH, B12 vitamini, anti pariyetal antikor, anti doku transglutaminaz IgA, insülin, c-peptid, kortizol düzeyleri çalışıldı. Anti TPO düzeyi üst sınır olan 34 IU/ml' nin üzerinde bulunan hastalar otoimmün tiroid hastalığı mevcut olarak değerlendirildi. Tip 1 diyabeti olan hastalarda ek olarak HbA1c değeri çalışıldı.

25(OH)D vitamini: ESOGÜTF Farmakoloji Laboratuvarında hastaların jelli biyokimya tüpüne alınan kanları 3000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz yapılana dek -20 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma zamanında bu serum örnekleri çıkarılıp oda sıcaklığında çözümleri sağlandı. Daha sonra kit üretici firmanın talimatlarına göre İmmunodiagnostik sistem markalı kitlerle Biotek Mikroplak markalı okuyucularda (BIOTEK ELX 800 ABD) ELİSA yöntemiyle analiz edildi.

Serum kalsiyum, fosfor ve albümin: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Roche/Hitachi cobas c kiti ile fotometrik olarak ölçüldü. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi = Ölçülen total kalsiyum + [0.8 x (4.0 – albumin düzeyi)] formülüne göre hesaplandı.

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

Alkalen fosfataz: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Roche/Hitachi cobas c kiti ile kolorimetrik test ile ölçüldü.

sT3, sT4, TSH, Anti TPO, parathormon, B12 vitamini, kortizol, insülin, c-peptid: ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Elektrokemilüminesans immünolojik testi ile Elecsys ve cobas e immünolojik test analizörlerinde çalışıldı.

Anti doku transglutaminaz IgA: ESOGÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında manuel elisa yöntemiyle IgA araştırıldı.

Anti pariyetal antikor: ESOGÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında indirekt immunfloresan yöntemi ile çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veri analizleri IBM SPSS 21.0 paket programları ile yapıldı. Nicel veriler; ortalama ve standart sapma olarak ya da ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelerik değerler olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normalite testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun iki grup karşılaştırılmasında T testi, üç grup karşılaştırılmasında ise One Way ANOVA kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi için Tukey testi tercih edildi. Normal dağılıma uymayan 2 grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U, 3 grup için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası çoklu karşılaştırmada normal dağılıma uygun olan verilerde Tukey testi, normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde ise Dunn's testlerinden yararlanıldı. Normal dağılım sürekli değişkenlerin özet değerleri ortalama \pm standard sapma, dağılmayanlar ise medyan (Q₁-Q₃) olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki, ki kare analizi ile araştırıldı. $p < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz olgular; yeni tanı tip 1 DM' si olanlar 1. grup, eski tanı tip 1 DM' si olanlar 2. grup ve sağlıklı gönüllüler 3. grup olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grupların hasta oranları ve sayıları tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların hasta sayısı dağılımı

	n	%
Yeni tanı T1D (Grup I)	50	31,3
Eski tanı T1D (Grup II)	50	31,3
Kontrol (Grup III)	60	37,5
Toplam	160	100

Çalışmamıza dahil ettiğimiz yeni tanı tip 1 DM' li 50 hastadan 33 tanesi erkek 17 tanesi kadın, eski tanı tip 1 DM' li 50 hastadan 28 tanesi erkek 22 tanesi kadın, kontrol grubundaki 60 hastadan da 27 tanesi erkek 33 tanesi kadın cinsiyette olarak belirlendi.

Gruplara göre cinsiyet dağılımı Tablo 4.2' de gösterildi.

Tablo 4.2. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Yeni tanı T1D (n=50)	Eski tanı T1D (n=50)	Kontrol (n=60)
Cinsiyet(Kadın/erkek)	17/33	22/28	27/33

Çalışmaya alınan tüm olgularda çalışılan biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları tablo 4.3' te gösterildi.

Tüm biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri dikkate alındığında 160 olguda normal değer dışına çıkan tek verinin 25(OH)D düzeyi olduğu saptandı.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan tüm olgularda çalışılan ve referans aralığı bildirilen biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları

	ort±SS (n=160)
25(OH)D (25-80 ng/ml)	17,9±11,6
Kalsiyum (8,6-10,2 mg/dl)	9,48±0,5
Fosfor (2,7-4,5 mg/dl)	3,53±0,68
ALP (40-130 U/L)	120±71
PTH (15-65 pg/ml)	38,6±15,8
TSH (0,27-4,2 uIU/ml)	2,4±1,93
sT4 (0,93-1,7 ng/dl)	1,28±0,68
Vitamin B12 (197-771 pg/ml)	356±143,9
Serum kortizol (6,2-19,4 ug/dl)	17,2±5,7
İnsülin (2,6-24,9 uIU/ml)	6,9±6,44
C-peptid (1,1-4,4 ng/ml)	1,225±1,229

Çalışılan otoimmün belirteçlerin ve otoimmün bozuklukların sayısal değerleri tablo 4.4' te gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen 100 tip 1 diyabetlinin 25' inde (%25) otoimmün tiroid hastalığı (OTH), 28' inde (%28) anti-pariyetal antikör (APA), 10' unda (%10) anti doku transglutaminaz IgA, 2' sinde (%2) vitiligo cilt bulguları pozitif

bulundu. Kontrol grubunda bulunan 60 olgunun ise 6'sında (%10) OTH, 10'unda (%16,7) APA pozitifliği, 1' inde (%1,7) anti doku transglutaminaz IgA pozitifliği saptanırken, vitiligo cilt bulgusuna rastlanmadı. Bu verilere göre çalışmaya alınan 160 kişiden sadece 2 hastada vitiligo mevcut olduğundan vitiligo kriteri istatistiksel analizlere dahil edilmedi.

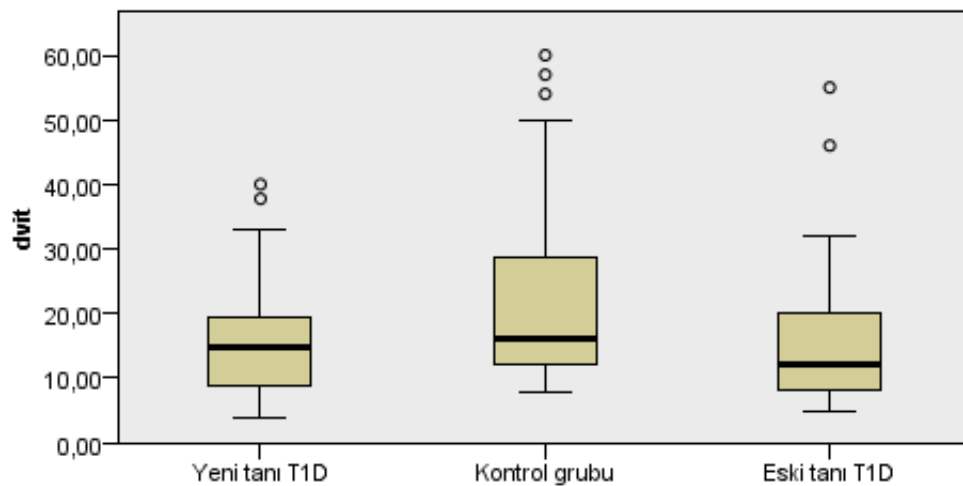
OTH olarak nitelendirdiğimiz anti-TPO pozitifliği olan tip 1 diyabetiklerin %44'ünde subklinik hipotiroidi saptanırken, yapılan tiroid ultrasonunda bu hastaların %56'sında tiroidit bulgusuna rastlandı. Yeni tanı tip 1 diyabetli grupta OTH olanların %66' sında subklinik hipotiroidi saptanırken, yapılan tiroid ultrasonunda bu hastaların %50' sinde tiroidit bulgusuna rastlandı. Eski tanı tip 1 diyabetli grupta OTH olanların %23' ünde subklinik hipotiroidi saptanırken, yapılan tiroid ultrasonunda bu hastaların %61' inde tiroidit bulgusuna rastlandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise OTH olanların %33' ünde subklinik hipotiroidi saptandı.

Tip 1 diyabetiklerde APA pozitif olanların %46'sında B12 eksikliği, %14'ünde anemi saptandı. Yeni tanı tip 1 DM grubunda APA pozitifliği olan hastaların %46' sının B12 vitamin düzeyi normalden düşük bulunmuş olup, B12 eksikliği olanların %42' sinde anemi saptandı. Eski tanı tip 1 DM grubunda APA pozitifliği olan hastaların %46' sının B12 vitamin düzeyi normalden düşük bulunurken, B12 eksikliği olanların %16' sında anemi saptandı. Sağlıklı kontrol olgularında ise APA pozitifliği olanlarda B12 eksikliği sıklığı %30 olarak bulundu.

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan tüm hastalarda ve kontrol grubunda otoimmün belirteçlerin ve otoimmün bozuklukların sayısal değerleri

		Hasta n=100 (%)	Kontrol n=60 (%)
Otoimmün tiroid hastalığı	pozitif	25 (%25)	6 (%10)
	negatif	75 (%75)	54 (%90)
Anti doku transglutaminaz IgA	pozitif	10 (%10)	1 (%1,7)
	negatif	90 (%90)	59 (%98,3)
Anti pariyetal antikor	var	28 (%28)	10 (%16,7)
	yok	72 (%72)	50 (%83,3)
Vitiligo	var	2 (%2)	0
	yok	98 (%98)	60 (%100)

25(OH)D düzeyinin 3 gruptaki ortanca değerleri şekil 4.1' de gösterildi. Ortalama 25(OH)D düzeyi yeni tanı tip 1 DM grubunda 14,6 ng/dl (8,7-19,7 ng/dl), eski tanı tip 1 DM grubunda 12,1 ng/dl (8,1-20,2 ng/dl), kontrol grubunda 16,1 ng/dl (11,9-28,9 ng/dl) olarak bulundu.



Şekil 4.1 Gruplar arası 25(OH)D ortanca değerlerinin karşılaştırılması

Bütün gruplar arası sayısal parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.5' te gösterildi.

Gruplar arasında yaş ve VKI açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

25(OH)D düzeylerinde yeni tanı tip 1 DM ile kontrol grubu ve eski tanı tip 1 DM ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlendi ($p<0.05$). Yeni ve eski tanı tip 1 DM grubunda kontrol grubuna kıyasla 25(OH)D düzeyi daha düşük bulundu.

HbA1c düzeyinde, yeni ve eski tanı tip 1 DM arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık izlendi ($p<0.001$). Yeni tanı tip 1 DM grubunda HbA1c değeri eski tanı tip 1 DM grubuna oranla yüksek bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda HbA1c düzeyi çalışılmadığından istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 4.5. Bütün gruplar arası sayısal parametrelerin ortanca değerlerinin (kortizol ve HbA1c için ortalama değer) karşılaştırılması

	Yeni tanı T1D (I)	Eski tanı T1D (II)	Kontrol (III)	p
Yaş (yıl)	27 (22-34,2)	29 (22,7-35)	29 (24-34,7)	0,558
VKI (kg/m ²)	21,7 (19,9-24)	22 (19,7-26)	24 (20-26,3)	0,061
25(OH)D (ng/ml)	14,6(8,7-19,7)	12,1 (8,1-20,2)	16,1 (11,9-28,9)	I-III→* II-III→*
HbA1c (%)	11,29±2,8	9,29±2,6	---	<0,001***
Ca (mg/dl)	9,5(9,1-9,7)	9,5(9,1-9,8)	9,6(9,3-9,8)	0,609
P (mg/dl)	3,7(3,4-3,8)	3,6(3,3-4,1)	3,45(3,1-3,7)	I-III→* II-III→*
ALP(U/L)	128(89,7-189)	172,5(82-220,7)	64,5(55-74,7)	I-III→*** II-III→***
PTH(pg/ml)	32(24,2-53,1)	33(24,9-42,4)	38(31,4-50,7)	II-III→*
TSH (uIU/ml)	2(1,49-4,2)	2,2(1-3)	1,72(1,29-2,37)	0,380
sT4 (ng/dl)	1,26 (1,1-1,5)	1,2 (1-1,4)	1,16(1-1,28)	I-III→*
Vit B12 (pg/ml)	339,5(262,7-467,7)	308(226-503,5)	324,5 (256-428,7)	0,834
Kortizol (ug/dl)	18,5±6,2	17,5±6	16,1±5,5	0,099
İnsülin (uIU/ml)	5(3-6,5)	2,6(0,69-4,2)	10(5,7-14,5)	I-III→** I-III→** II-III→***
C-peptid (ng/ml)	0,9(0,42-1,2)	0,01(0,01-0,09)	2,37(1,57-3,1)	I-II-III→***

* anlamlı düzeyde farklılık **çok anlamlı düzeyde farklılık *** ileri düzeyde anlamlı farklılık

Serum fosfor düzeyinde, yeni tanı tip 1 DM ile kontrol grubu ve eski tanı tip 1 DM ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Yeni ve eski tanı tip 1 DM grubunda fosfor düzeyi, kontrol grubuna oranla yüksek bulundu.

Serum alkalin fosfataz düzeyleri açısından yeni tanı tip 1 DM ile kontrol grubu ve eski tanı tip 1 DM ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.001$). Yeni ve eski tanı tip 1 DM grubunda serum alkalin fosfataz düzeyi kontrol grubuna oranla yüksek bulundu.

Serum parathormon düzeyinde, eski tanı tip 1 DM ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). Eski tanı tip 1 DM grubunda parathormon düzeyi, kontrol grubuna oranla düşük bulundu.

Serum serbest T4 düzeyinde, yeni tanı tip 1 DM ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). Kontrol grubunda serbest T4 düzeyi yeni tanı tip 1 DM grubuna oranla düşük bulundu.

Serum insülin ve c-peptid düzeyinde her üç grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda insülin ve c-peptid düzeylerinin diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu; yeni tanı tip 1 DM grubunun da eski tanı tip 1 DM grubuna göre insülin ve c-peptid düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

Serum kalsiyum, TSH, vitamin B12 ve kortizol düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Çalışmaya alınan tüm olgularda otoimmün bozukluklarla 25(OH)D ortanca değerinin karşılaştırılması tablo 4.6' da gösterildi.

OTH olan ve olmayan olgular arasında 25(OH)D düzeyi açısından anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,05$). OTH tespit edilen olguların 25(OH)D ortanca değeri 11,4 ng/ml (7,2-19 ng/ml) iken, olmayanların 25(OH)D ortanca değeri 15,3 ng/ml (10,4-23,9 ng/ml) olarak bulundu. APA pozitif olgularda negatif olanlara göre 25(OH)D ortanca değeri daha düşük bulunurken istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Anti doku transglutaminaz IgA antikörleri ile 25(OH)D ortanca değeri arasında çalışmaya alınan tüm hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan tüm olgularda otoimmün bozukluklarla D vitamini ortanca değerinin karşılaştırılması

		25(OH)D (ng/ml)	p
Otoimmün tiroid hastalığı	Pozitif (n=31)	11,4 (7,2-19)	0,017*
	Negatif (n=129)	15,3 (10,4-23,9)	
Anti parietal antikor	Pozitif (n=38)	12,2 (8,7-19,3)	0,133
	Negatif (n=122)	15,1(10-23,9)	
Anti doku transglutaminaz IgA	Pozitif (n=11)	15 (11-25)	0,377
	Negatif (n=149)	14 (9,5-22,5)	

Çalışmaya alınan tüm tip 1 diyabetiklerde otoimmün bozukluklarla D vitamini düzeyinin karşılaştırılması tablo 4.7' de gösterildi.

Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda da, APA pozitifliği olan hastalarda da 25(OH)D ortanca değeri olmayanlara göre daha düşük bulunurken istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Anti doku tg IgA pozitifliği olan hastalarda 25(OH)D ortanca değeri olmayanlara göre daha yüksek bulunurken istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Çalışmaya alınan tip 1 diyabetiklerde otoimmün bozukluklarla D vitamini ortanca değerinin karşılaştırılması

		25(OH)D (ng/ml)	p
Otoimmün tiroid hastalığı	Pozitif (n=25)	11,3 (6,9-19)	0,147
	Negatif (n=75)	13,5 (9,4-20,7)	
Anti parietal antikor	Pozitif (n=28)	11,4 (8-19,2)	0,215
	Negatif (n=72)	13,7 (9,1-20,9)	
Anti doku transglutaminaz IgA	Pozitif (n=10)	17,8 (10,9-25)	0,087
	Negatif (n=90)	12,1 (8,2-19,4)	

Yeni tanı tip 1 DM grubunda otoimmün bozukluklarla D vitamini düzeyinin karşılaştırılması tablo 4.8' de gösterildi.

Anti pariyetal antikor pozitifliği saptanan hastalarla negatif saptanan hastalar arasında 25(OH)D ortanca değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). APA pozitifliği olan hastalarda 25(OH)D

ortanca değeri 8,8 ng/ml (6,9-19,3 ng/ml), APA negatif olan hastalarda 15,5 ng/ml (10,5-20,7 ng/ml) olarak tespit edildi.

Yeni tanı tip 1 DM grubunda 25(OH)D ile OTH, anti doku transglutaminaz IgA pozitifliği ve negatifliği dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Yeni tanı tip 1 DM grubunda otoimmün bozukluklarla D vitamini ortanca değerinin karşılaştırılması

		25(OH)D (ng/ml)	p
Otoimmün tiroid hastalığı	Pozitif (n=12)	11,5 (6,5-23,6)	0,991
	Negatif (n=38)	15 (9,4-19,4)	
Anti parietal antikor	Pozitif (n=15)	8,8 (6,9-19,3)	0,041*
	Negatif (n=35)	15,5 (10,5-20,7)	
Anti doku transglutaminaz IgA	Pozitif (n=5)	15 (10,2-22,3)	0,605
	Negatif (n=45)	14,3 (8,7-19,5)	

Gruplar arası otoimmün bozuklukların karşılaştırılması tablo 4.9' da gösterildi.

OTH, APA, anti doku transglutaminaz IgA, vitiligo pozitifliği ve negatifliği dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Gruplar arası otoimmün bozuklukların karşılaştırılması

		Grup I n=50 (%)	Grup II n=50 (%)	Grup III n=60 (%)	p
APA	pozitif	15 (%30)	13 (%26)	10 (%16,7)	0,237
	negatif	35 (%70)	37 (%74)	50 (%83,3)	
Anti doku tg IgA	pozitif	5 (%10)	5 (%10)	1 (%1,7)	0,131
	negatif	45 (%90)	45 (%90)	59 (%98,3)	
OTH	var	12 (%24)	13 (%26)	6 (%10)	0,065
	yok	38 (%76)	37 (%74)	54 (%90)	
Vitiligo	var	1 (%2)	1 (%2)	0 (%0)	0,545
	yok	49 (%98)	49 (%98)	60 (%100)	

Tüm hastalar ve kontrol grubunun otoimmün bozukluklar için karşılaştırılması tablo 4.10' da gösterildi.

Hastaların 25' inde (%25), kontrol grubunun ise 6' sında (%10) OTH saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$) Hastaların 10' unda (%10), kontrol grubunun ise 1' inde (%1,7) anti doku transglutaminaz IgA pozitifliği saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi($p<0.05$). APA, vitiligo pozitifliği ve negatifliği dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Tüm hastalar ve kontrol grubunun otoimmün bozukluklar için karşılaştırılması

		Hasta n=100 (%)	Kontrol n=60 (%)	p
OTH	var	25 (%25)	6 (%10)	0,020*
	yok	75 (%75)	54 (%90)	
Anti doku tg IgA	pozitif	10 (%10)	1 (%1,7)	0,044*
	negatif	90 (%90)	59 (%98,3)	
APA	pozitif	28 (%28)	10 (%16,7)	0,103
	negatif	72 (%72)	50 (%83,3)	
Vitiligo	var	2 (%2)	0	0,270
	yok	98 (%98)	60 (%100)	

Çalışmamızda 25(OH)D düzeyi ≥ 25 ng/ml ise yeterli, < 25 ng/ml ise D vitamini eksikliği olarak değerlendirildi. Gruplara göre D vitamini eksikliği olanlar ve olmayanların karşılaştırılması tablo 4.11' de gösterildi.

Tabloda görüleceği gibi yeni tanı tip 1 DM grubunda 50 hastanın 44'ünde (%88), eski tanı tip 1 DM grubunda 50 hastanın 42' sinde (%84), kontrol grubunda 60 hastanın 40' unda (%66,7) D vitamini eksikliği tespit edildi. Bu sonuçlara göre 25(OH)D eksikliği açısından yeni tanı tip 1 DM ile kontrol grubu ve eski tanı tip 1 DM ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlendi ($p < 0.05$)

Tablo 4.11. Gruplara göre D vitamini eksikliği olanlar ve olmayanların karşılaştırılması

		Grup I n (%)	Grup II n (%)	Grup III n (%)	p
25(OH)D	< 25 ng/ml	44 (%88)	42 (%84)	40 (%66,7)	I-III→*
	≥ 25 ng/ml	6 (%12)	8 (%16)	20 (%33,3)	II-III→*

Çalışmaya alınan tüm olgularda OTH ve APA karşılaştırması tablo 4.12'de gösterildi.

160 olgunun 11'inde (%6,8) hem OTH hem de APA pozitifliği tespit edilmiş olup bu olgular, OTH olan 31 olgunun %35' ini, APA pozitifliği olan 38 olgunun ise %29' unu oluşturdu. Tüm olgularda OTH ile APA pozitifliği ve negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Tüm olgularda otoimmün tiroid hastalığı ve APA karşılaştırması

	APA pozitif	APA negatif	p
OTH var n (%)	11 (%35)	20 (%65)	0,087
OTH yok n (%)	27 (%21)	102 (%79)	

Çalışmaya alınan tüm hastalarda OTH ve APA karşılaştırması tablo 4.13'te gösterildi.

100 hastanın 10' unda (%10) hem OTH hem de APA pozitifliği tespit edilmiş olup bu hastalar, OTH olan 25 hastanın %40' ını, APA pozitifliği olan 28 olgunun ise %35,7'sini oluşturdu. Tüm hastalarda OTH ile APA pozitifliği ve negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Tip 1 diyabetli tüm olgularda otoimmün tiroid hastalığı ve APA karşılaştırması

	APA pozitif	APA negatif	p
OTH var n (%)	10 (%40)	15 (%60)	0,123
OTH yok n (%)	18 (%24)	57 (%76)	

Çalışmaya alınan tüm olgularda hem OTH hem de APA pozitifliği olanlarla, her ikisi de negatif olanların 25(OH)D ortanca değerinin karşılaştırması tablo 4.14' te gösterildi.

OTH ve eş zamanlı APA pozitifliği saptanan olgularda her ikisi de negatif saptanan olgular arasında 25(OH)D ortanca değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). Her ikisi de pozitif olan olgularda ortalama 25(OH)D ortanca değeri 11 ng/ml (5-11,9 ng/ml), her ikisi de negatif olan olgularda 25(OH)D ortanca değeri 15,3 ng/ml (10,5-25 ng/ml) olarak tespit edildi.

Tablo 4.14. Tüm olgularda hem OTH hem de APA pozitifliği olanlarla, her ikisi de negatif olanların 25(OH)D ortanca değerinin karşılaştırması

	25(OH)D vit (ng/ml)	p
OTH ve APA pozitif (n=11)	11 (5-11,9)	0,011*
OTH ve APA negatif (n=102)	15,3 (10,5-25)	

Çalışmaya alınan tüm hastalarda hem OTH hem de APA pozitifliği olanlarla, her ikisi de negatif olanların 25(OH)D ortanca değerinin karşılaştırması tablo 4.15' te gösterildi.

Her ikisi de pozitif olan hastalarda 25(OH)D ortanca değeri 9,8 ng/ml (5-13,9 ng/ml), her ikisi de negatif olan olgularda 25(OH)D ortanca değeri 14,3 ng/ml (9,5-21 ng/ml) olarak tespit edildi. OTH ve eş zamanlı APA pozitifliği saptanan hastaların her ikisi de negatif saptanan hastalara göre 25(OH)D ortanca değerinin daha düşük olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$)

Tablo 4.15. Tip 1 diyabetli tüm olgularda hem OTH hem de APA pozitifliği olanlarla, her ikisi de negatif olanların 25(OH)D ortanca değerinin karşılaştırması

	25(OH)D (ng/ml)	p
OTH ve APA pozitif (n=10)	9,8 (5-13,9)	0,074
OTH ve APA negatif (n=57)	14,3 (9,5-21)	

Yeni tanı tip 1 DM grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi tablo 4.16' da gösterildi.

25(OH)D ile serum kortizolü arasında çok zayıf negatif korelasyon saptandı ($r=-0,280$ $p<0.05$). 25(OH)D ile serum TSH, serbest T4, vitamin B12 ve parathormon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Eski tanı tip 1 DM grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi tablo 4.17' de gösterildi.

25(OH)D ile serum TSH, serbest T4, vitamin B12, kortizol ve parathormon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi tablo 4.18' de gösterildi.

25(OH)D ile B12 vitamini arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,304$ $p<0,05$). 25(OH)D ile serum TSH, serbest T4, kortizol ve parathormon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Yeni tanı tip 1 DM grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
TSH (uIU/ml)	0,096	0,508
sT4 (ng/dl)	-0,016	0,914
Vit B12 (pg/ml)	0,158	0,274
Kortizol (ug/dl)	-0,280	0,049*
Parathormon (pg/ml)	-0,172	0,233

Tablo 4.17. Eski tanı tip 1 DM grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
TSH (uIU/ml)	-0,019	0,898
sT4 (ng/dl)	-0,049	0,733
Vit B12 (pg/ml)	0,107	0,458
Kortizol (ug/dl)	-0,265	0,063
Parathormon (pg/ml)	-0,146	0,312

Tablo 4.18. Kontrol grubunda D vitamini ile otoimmün bozukluklarla ilişkili biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
TSH (uIU/ml)	-0,012	0,929
sT4 (ng/dl)	0,102	0,44
Vit B12 (pg/ml)	0,304	0,018*
Kortizol (ug/dl)	0,100	0,445
Parathormon (pg/ml)	-0,045	0,731

5.TARTIŞMA

Tip 1 DM pankreas beta hücrelerinin T-hücre aracılıklı otoimmün veya otoimmüniteye ilişkin antikörlerin belirlenemediği idiyopatik nedenlerle haraplanması sonucu gelişen mutlak insülin yetmezliği ve bunun sonucu olan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda D vitamini sentezinin primer kaynağı olan ultraviole B ışınları ile tip 1 DM insidansı arasında yakın ilişkinin gösterilmesi ile D vitamininin tip 1 DM gelişiminde rolü olduğu savunulmaktadır [104]. Yaşamın erken yıllarında D vitamini takviyesi ile tip 1 DM gelişme riskinin azaltılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [33, 105, 106] . Gabbay ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, yeni tanı tip 1 diyabetli hastalara 18 ay boyunca günlük 2000 IU D₃ vitamini takviyesinin rezidüel beta hücre fonksiyonlarındaki düşüşü azalttığı gösterilmiştir [107].

D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur. Bu yaygın hastalıkların spektrumu özellikle endişe vericidir çünkü gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki; sanayileşmiş ülkeleri içeren dünyanın kuzey bölgelerinin birçoğunda D vitamini yetersizliği yaygındır [108]. D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir [109].

İngiltere’ de yakın zamanda yapılan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50’ sinden fazlasında D vitamini yetersizliği, %16’ sında da ciddi D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir [108]. Ülkemizden Uçar ve arkadaşlarının son yıllarda Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada, oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir [110]. Öğüş ve arkadaşlarının Ankara’ da yaptığı bir çalışmada 3242 kadın ve 926 erkek yer almış olup hastaların % 47’sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır. D vitamini

eksikliği oranı kadınlarda % 50, erkeklerde %38 saptanmış olup kadınlarda D vitamini düzeyi erkeklere oranla daha düşük bulunmuştur [111].

Tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği oldukça sık görülmektedir. İsviçre’ de yapılan bir çalışmada tip 1 diyabetlilerde D vitamini eksikliği %60-84 oranında bulunmuştur [112]. Katar’ da yapılan bir çalışmada tip 1 diyabetlilerde D vitamini eksikliği oranı %90,6, sağlıklı kontrol grubunda ise %85,3 olarak bildirilmiştir [113]. Benzer şekilde Kuzey Hindistan’ da yapılan bir çalışmada tip 1 diyabetlilerde D vitamini eksikliği oranı %58, sağlıklı kontrol grubunda ise %32 olarak bildirilmiştir [114].

Littorin ve arkadaşlarının İsveç’ te yaptığı çalışmada yaşları 15 ila 34 arasında değişen 459 yeni tanı tip diyabetli hastada D vitamini düzeyinin yaş ve yaşadığı bölge olarak benzer 208 sağlıklı kontrol hastasına göre daha düşük olduğu bulunmuş ve D vitaminin tip 1 diyabet gelişiminde rolü olabileceği belirtilmiştir [115]. Shen ve arkadaşlarının Ocak 2015’ e kadar yayınlanan 12 bilimsel araştırmayı meta-analiz yapmış oldukları 2003 tip 1 DM, 1882 kontrol hastasını kapsayan çalışmalarında, tip 1 diyabetli hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur [116].

Çalışmamıza alınan 100 hasta ve 60 kontrol olgusundan 126’ sında (%78) D vitamini eksikliği mevcuttu. Yeni tanı tip 1 diyabetli 50 hastanın 44’ ünde (%88), eski tanı tip 1 diyabetli 50 hastanın 42’ sinde (%84), sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 60 hastanın 40’ inda (%66,7) D vitamini eksikliği tespit edildi. Yeni ve eski tanı tip 1 DM gruplarında D vitamini eksikliği prevalansının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu saptandı. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da yeni ve eski tanı tip 1 diyabetli hastalarda ortanca D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu. Ortanca D vitamini düzeyi en düşük eski tanı tip 1 DM grubunda tespit edilirken, yeni tanı tip 1 DM grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. D vitamini eksikliğinin tip 1 DM için bir risk faktörü olabileceğini bizim çalışmamız da göstermiştir.

D vitamini eksikliğinde biyokimyasal olarak; serum kalsiyum normal veya düşük, serum fosforu düşük, PTH yüksek, ALP yüksek beklenir [117]. D vitamini serum kalsiyum ve fosfor düzeyini yükselterek kemik mineralizasyonunda rol oynar. D vitamini parathormondan bağımsız olarak duodenum ve jejunumdan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Ayrıca D vitamini parathormon aracılığıyla kemiklerde osteoklastik aktiviteyi uyarıp kan kalsiyum düzeyini yükseltir. Yine parathormon aracılığıyla kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu artırır. D vitamini etkisiyle osteositlerde üretilen FGF23 ise renal fosfor ekskresyonunu artırır. D vitamini serum kalsiyum düzeyini arttırarak negatif feed back ile parathormon düzeyini baskılar. Ayrıca direk olarak paratiroid bez üzerindeki VDR reseptörleri ile de parathormon düzeylerini düşürür. D vitamini eksikliğinin neden olduğu kemik mineralizasyon bozukluğu ise alkale fosfataz düzeylerinde artışa neden olur [118]. Serum 25(OH) D düzeyine ilave olarak serum parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin de çalışılmasının hastalarda D vitamini düzeyininin optimal değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir. D vitamini düzeyinin daha doğru değerlendirilebilmesi için beraberinde parathormon çalışılmasının katkısını araştıran bir çalışmada 773 hasta değerlendirilmiştir. 25(OH)D ile parathormon düzeyleri arasında ileri düzeyde negatif korelasyon gözlenirken 25(OH)D vitamini ile düzeltilmiş kalsiyum arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada D vitamini düzeyinin optimal değerlendirilmesi için parathormon düzeyinin faydalı olduğu ancak bu hastalarda serum parathormon düzeyini etkileyebilecek D vitamini dışındaki nedenlerin de gözden geçirilmesi gerektiği belirtilmiştir [119]. Diyabetik hastalarda serum ALP yüksekliği görülebilir [120], bu yüksekliğin kaynağı ve nedeni belli değildir. Açlık şekeri yüksek seyreden diyabetik hastalarda nedeni bilinmeyen ALP yüksekliği olduğu görülmüştür [121].

Çalışmamızda gruplar arasında ortalama serum kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama serum fosfor düzeyleri, yeni tanı grubunda daha yüksek olmak üzere, yeni ve eski tanı tip 1 DM grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunurken istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlendi. Serum alkale fosfataz düzeyleri ortalaması en yüksek eski tanı

grubunda olmak üzere, yeni ve eski tanı tip 1 DM grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). Ortalama serum parathormon düzeyi her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre düşük saptanırken, eski tanı tip 1 DM ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. En düşük eski tanı grubunda olmak üzere, hasta gruplarında 25(OH)D ortanca değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu göz önüne alındığında, çalışmamız D vitamini eksikliğinin tanısında ALP düzeylerinin ölçümünün de yararlı olabileceğini göstermiştir.

Kontrol grubunun %66,7'sinde D vitamini eksikliğinin tespit edilmesi toplumumuzun sağlıklı kesiminde de D vitamini eksikliğinin oldukça yaygın olduğunu yansıtmaktadır. D vitamini eksikliği prevalansının bu denli yüksek olmasının nedenleri, klimalar, bilgisayar, video oyunları ve televizyon programları nedeniyle kapalı ortamlarda vakit geçirmeyi tercih etmek, açık hava aktivitelerine vakit ayırmamak ve bu nedenle direkt güneş ışığına yeterli düzeyde maruz kalmamak olabilir.

Otoimmün diyabet ile otoimmün tiroid hastalığında immün regülasyona dahil olan HLA içinde bazı duyarlı genotipler ve diğer genler ortaktır [122, 123] ve tip 1 diyabeti olanlarda otoimmün tiroidit, Graves ve hipotiroidi için artmış risk bulunmaktadır [124, 125]. Tip 1 diyabetli hastaların %15-30 'unda otoimmün tiroid hastalığı bulunmaktadır. Sağlıklı erişkinlerde de anti TPO pozitifliği %2-10 sıklığında görülmektedir. Tip 1 diyabeti olan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı en sık görülen organ spesifik otoimmün bozukluktur. Bu nedenle tip 1 diyabetli hastalardan tanı anında tiroid otoantikoru istenmesi, tiroid fonksiyonları normal sınırlarda olsa dahi ileride gelişebilecek tiroid fonksiyon bozukluklarına yönelik aralıklı tiroid fonksiyon testleri takibi yapılması diyabet takip kılavuzlarına girmiş bir öneridir [125].

2011 yılında Sakly ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada otoimmün tiroid hastalığı varlığı 312 tip 1 diyabetli hastada %14 bulunurken, 276 sağlıklı kontrol hastasının %2,8' inde tespit edilmiştir . Fleiner ve arkadaşlarının 2015 yılında Norveç' te tamamladıkları HUNT2 çalışmasında tip 1 diyabetli kadın hastalarda anti-TPO pozitifliği %27,5, erkek hastalarda %16,9 iken, sağlıklı

kadın hastalarda anti-TPO pozitifliği %19,4, erkek hastalarda %5 bulunmuştur. Bu çalışmalara göre sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubu arasında otoimmün tiroid hastalığı mevcudiyeti açısından anlamlı farklılık saptanmıştır [126, 127]. Burbelo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50 tip 1 diyabet hastasının %12' sinde anti-TPO pozitifliği saptanmıştır [128]. Tayland' da yapılan bir çalışmada 50 tip 1 diyabet hastasının %30' unda otoimmün tiroid hastalığı tespit edilmiştir [129].

Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan tüm hastalarda OTH sıklığı %25, yeni tanı tip 1 DM grubunda %24, eski tanı tip 1 DM grubunda %26, sağlıklı kontrol grubunda %10 olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken diyabetikler tüm olarak ele alındığında, kontrol grubuna göre OTH sıklığının tip 1 diyabette istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu belirlenmiştir.

Tüm tip 1 diyabetiklerde OTH olanların %44'ünde subklinik hipotiroidi saptanırken, yapılan tiroid ultrasonunda bu hastaların %56'sında tiroidit bulgusuna rastlanmıştır. Yeni tanı tip 1 diyabetli grupta OTH olanların %66' sında subklinik hipotiroidi saptanırken, yapılan tiroid ultrasonunda bu hastaların %50' sinde tiroidit bulgusuna rastlanmıştır. Eski tanı tip 1 diyabetli grupta OTH olanların %23' ünde subklinik hipotiroidi saptanırken, yapılan tiroid ultrasonunda bu hastaların %61' inde tiroidit bulgusuna rastlanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise OTH olanların %33' ünde subklinik hipotiroidi saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da HUNT2 çalışmasına benzer şekilde hasta grubundaki kadın hastaların %33'ünde, erkek hastaların %19,6'sında OTH saptanmış olup, kontrol grubunda ise kadın olguların %18'inde, erkek olguların %3' ünde OTH saptanmıştır.

TSH düzeyleri dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, serum serbest T4 düzeyinde, yeni tanı tip 1 DM ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Kontrol grubunda serbest T4 düzeyi yeni tanı tip 1 DM grubuna oranla düşük bulundu.

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda otoimmün tiroid hastalıklarında da D vitamini eksikliğinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Tamer ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı çalışmada 161 otoimmün tiroid hastasının %92' sinde, 162 sağlıklı kontrolün %63' ünde D vitamini eksikliği saptanmıştır [98]. 2006' da Kivity ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 otoimmün tiroid hastasının %72' sinde, 92 sağlıklı kontrolün %30' unda D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Tiroid hastalığı olan hasta grubunda D vitamini eksikliği olanların %43' ünde, D vitamini yeterli olanların ise %17' sinde anti-TPO pozitifliği saptanmıştır [130]. Her iki çalışmada da hasta grubunda D vitamini düzeyi sağlıklılara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 180 yeni tanı otoimmün tiroid hastasının %48,3' ünde, 180 eski tanı otoimmün tiroid hastasının %35'inde, 180 sağlıklı kontrol hastasının %20,5' inde D vitamini eksikliği saptanırken, ortalama D vitamini düzeyi en düşük yeni tanı otoimmün tiroid hastası grubunda bulunmuştur [101]. Literatürde otoimmün tiroid hastalığı ve D vitamini ilişkisini konu alan pek çok çalışma mevcut iken, tip 1 DM ile birliktelik gösteren otoimmün tiroid hastalığının D vitamini ile ilişkisini konu alan bir çalışma mevcut değildir.

Diğer araştırmalara benzer şekilde çalışmamıza alınan bütün olgularda OTH olanların olmayanlara göre 25(OH)D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük izlendi. D vitamini eksikliğinin otoimmün tiroid hastalığı için bir risk faktörü olabileceğini bizim çalışmamız da göstermiştir. Hasta gruplarına göre değerlendirildiğinde, 25(OH)D eksikliği olanlar ve olmayanların OTH varlığı ve yokluğu dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Yeni tanı tip 1 DM grubunda OTH tespit edilen hastalarda 25(OH)D düzeyi OTH olmayan hastalara göre daha düşük bulunurken, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermedi. Aynı grupta serum TSH ve serbest T4 düzeyleri ile 25(OH)D arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tip 1 DM' de pankreas dışı endokrin dokulara olduğu gibi non-endokrin gastrik ve enteral mukozaya karşı da otoimmünite prevalansı artmıştır. APA

pozitifliği tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik olmayan popülasyona göre 4-5 kat daha sık görülür.

Christophe ve arkadaşlarının 497 tip 1 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada hastaların %20,9' unda APA pozitifliği tespit edilmiş olup cinsiyetler arası farklılık görülmemiştir. APA pozitifliği olan hasta grubunda olmayanlara göre anti-TPO varlığı daha sık görülmüştür. APA pozitifliği olan hasta grubunun diyabet süresinin negatif olanlara göre daha uzun olduğu aynı çalışmada belirtilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır [131]. Erten ve arkadaşları 73 yeni tanı tip 1 DM hastasının %8,2' sinde APA pozitifliği tespit etmiş olup, sağlıklı grupta bu oran %3,6 saptanmıştır. Aynı çalışmada yeni tanı tip 1 diyabetlilerde APA varlığı ile anti-TPO varlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [132]. Alonso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 168 tip 1 diyabetlinin %26' sında APA pozitifliği saptanmıştır [133].

Sun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada APA pozitifliği olan 124 hastanın %16' sında B12 eksikliği ve yine %16' sında anemi saptanmıştır [134]. 75 tip 1 diyabetli ile yapılan bir çalışmada ise hastaların %13,3'ünde APA pozitifliği saptanırken, bunların %4'ünde anemiye rastlanmıştır [135].

Çalışmamızda yeni tanı tip 1 DM grubunda %30, eski tanı tip 1 DM grubunda %26, kontrol grubunda ise %16,7 oranında APA pozitifliği saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Tip 1 diyabetiklerde APA pozitif olanların %46'sında B12 eksikliği, %14'ünde anemi saptandı. Yeni tanı tip 1 DM grubunda APA pozitifliği olan hastaların %46' sının B12 vitamin düzeyi normalden düşük bulunmuş olup, B12 eksikliği olanların %42' sinde anemi saptanmıştır. Eski tanı tip 1 DM grubunda APA pozitifliği olan hastaların %46' sının B12 vitamin düzeyi normalden düşük bulunmuş olup, B12 eksikliği olanların %16' sında anemi saptanmıştır. Sağlıklı kontrol olgularında ise APA pozitifliği olanlarda B12 eksikliği sıklığı %30 olarak belirlenmiştir.

Tüm olgularda APA pozitifliği olanlarda 25(OH)D düzeyi olmayanlara göre daha düşük bulunurken, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermedi. Yine tüm hastalarda APA pozitifliği olanlarda 25(OH)D düzeyi olmayanlara göre daha düşük bulunurken, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermedi.

B12 vitamini düzeyi dikkate alındığında gruplar arasında farklılık görülmezken, hasta gruplarında B12 vitamini ile 25(OH)D arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda B12 vitamini ile 25(OH)D arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Çalışmamızda yeni tanı tip 1 DM grubunda APA pozitifliği olanlarda 25(OH)D düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu. Bu durum D vitamininin diğer otoimmün bozukluklarda olduğu gibi tip 1 diyabete eşlik eden atrofik gastrit ya da pernisiyöz anemi patogenezinde rol oynadığının göstergesi olabilir.

Çalışmamıza alınan 160 olgunun 11' inde (%6,8), 100 hastanın ise 10'unda (%10) hem OTH hem de APA pozitifliği mevcuttu. OTH olan olguların %35' inde aynı zamanda APA pozitifliği, APA pozitifliği olan olguların ise %29'unda aynı zamanda OTH mevcuttu. Çalışmaya alınan tüm T1D hastalarında OTH olan hastaların %40' ında APA pozitifliği, APA pozitifliği olan hastaların ise %35,7'sinde OTH saptandı. Pernisiyöz anemi ve OTH' nin genel popülasyondaki prevalansı göz önüne alındığında, yukarıdaki değerler her iki otoimmün bozukluğun birlikte daha sık görüldüğü izlenimini oluştursa da istatistiksel olarak değerlendirildiğinde APA pozitifliği ve negatifliği ile OTH arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

160 olguda hem OTH hem de APA pozitifliği olan olguların 25(OH)D düzeyi, her ikisi de negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu. Çalışmaya alınan 100 hastada ise her iki otoimmün bozukluğu olanların 25(OH)D düzeyi, her ikisi de olmayanlara göre daha düşük bulunurken istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bulgular D vitamini eksikliğinin ciddiyeti arttıkça birden fazla otoimmün bozukluğun birlikte ortaya çıkmasına, ya da otoimmün hastalığı olanlarda diğer otoimmün bozuklukların da zamanla oluşmasına katkıda bulunduğunu destekliyor olabilir. Ancak literatürde APA, pernisiyöz anemi, atrofik gastrit ile OTH birlikteliğinin D vitamini ilişkisini konu alan bir çalışma mevcut olmadığından daha fazla sayıda hastayı kapsayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çölyak hastalığının klinik ya da subklinik formlarının görülme sıklığı tip 1 diyabetlilerde artmıştır. Çölyak otoimmunitesi doku transglutaminaza karşı oluşan anti-IgA otoantikörünün araştırılmasıyla tespit edilebilir. Tip 1 diyabetlilerde çölyak prevalansı %8 iken sağlıklı popülasyonda ise %0,5 olarak bulunmuştur [49, 50]. Kuzey Avrupa popülasyonunda yüksek sensitiviteye sahip doku transglutaminaz otoantikorü görülme sıklığı %1 olarak tespit edilmiştir [136].

Çölyak hastalığının malabsorbsiyon komponentine bağlı olarak D vitamini eksikliği meydana gelebilir. Araştırmacıların bir kısmı intestinal hasara bağlı gelişen malabsorbsiyonun D vitamini eksikliğine yol açtığını desteklerken [137, 138], bir kısmı bu durumu destekleyecek yeterli kanıt bulamamıştır [139, 140].

Tip 1 DM ve otoimmun tiroid hastalığında D vitamini eksikliği sıklığı artmıştır ve çölyak bu hastalıklarla birlikte sık görülür. Tip 1 DM ve çölyak birlikteliğinin D vitamini ile ilişkisi araştıran çalışmalar daha çok pediatrik yaş grubunda yürütüldüğü için erişkin grubunda benzer çalışmalara daha az rastlanmaktadır. 2001 yılında yapılan bir çalışmada 491 tip 1 diyabetli hastada çölyak görülme sıklığı %5,7 iken, hastaların birinci derece akrabası olan 824 kişide görülme sıklığı %1,9 olarak bulunmuştur [141]. Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 86 tip 1 diyabetli hastanın %12,7' sinde anti doku tg IgA pozitifliği tespit edilmiştir [142]. Mahmud ve arkadaşlarının Kuzey Amerika' da yaptığı çalışmada 158 tip 1 diyabetli hastanın %3,7' sinde anti doku tg IgA pozitifliği saptarken, %7' sinde çölyak hastalığı tespit etmiştir [143]. Yeni yayınlanan bir çalışmada tip 1 diyabetli hastalardan anti doku tg IgA pozitifliği olanlar ile olmayanlar arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [144]. Norveç' te yeni tanı 118 çölyak hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %20' sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır [145].

Çalışmamızda yeni tanı tip 1 DM grubunda %10, eski tanı tip 1 DM grubunda %10, sağlıklı kontrol grubunda ise %1,7 oranında anti doku tg IgA pozitifliği saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Çalışmaya alınan 100 hastanın %10' unda, 60 kontrol grubunun %1,7' sinde anti doku tg IgA pozitifliği saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda anti doku tg IgA pozitif olanlarda 25(OH)D düzeyi olmayanlara göre daha yüksek bulunurken, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermedi. Yeni tanı tip 1 DM grubunda anti doku tg IgA tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında 25(OH)D vitamini birbirine benzer bulundu.

Tip 1 DM' de Addison hastalığı (AH) prevalansı %0,5 olarak bulunmuştur. Tip 1 DM' de adrenokortikal otoantikor görülme sıklığı %0,5-3, sağlıklı erişkinlerde %0-0,6 arasında değişmektedir [146]. De Block ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 399 tip 1 diyabetli hastanın %1,3' ünde anti adrenal antikor pozitifliği saptanmış olup, hastaların hiç birinde AH görülmemiştir [147]. Prazny ve arkadaşları 51 tip 1 diyabetli hastanın 2' sinde anti adrenal antikor pozitifliği tespit etmiştir, benzer şekilde hastaların hiç birinde Addison hastalığına rastlanmamıştır [148]. 25(OH)D konsantrasyonlarında otoimmün AH ve kontrol grubu arasında farklılık olup olmadığı bilinmemektedir ve halen araştırılmaktadır [96].

Çalışmamızda klinik bulgular ve bazal kortizol düzeyleri dikkate alındığında hiçbir hastada AH saptanmadı. Serum kortizol düzeyi ortalaması yeni tanı tip 1 DM grubunda daha yüksek olmak üzere hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunurken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun kortizolün kontr-regülatuar bir hormon olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Yeni tanı tip 1 DM grubunda 25(OH)D ile serum kortizolü arasında çok zayıf negatif korelasyon saptanırken, diğer gruplarda 25(OH)D ve kortizol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Vitiligo sağlıklı popülasyonun %0,5' inde görülürken, tip 1 diyabetlilerde bu oran %2-8' e çıkmaktadır [146]. Vitiligosu olan hastalarda diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmış olup, OTH %30, otoimmün gastrit %15 oranında vitiligoyla birliktelik göstermektedir [149-151].

Çalışmamıza alınan 160 hastadan biri yeni tanı tip 1 DM grubunda, bir diğeri eski tanı tip 1 DM grubunda olmak üzere sadece iki hastada vitiligo mevcuttu. Yeni tanı tip 1 DM grubundaki hastada eş zamanlı OTH ve anti doku tg IgA pozitifliği tespit edilmiştir. Eski tanı tip 1 DM grubundaki hastada ise OTH tanısı mevcuttu. Vitiligolu hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel analizlere dahil edilmedi. Bu nedenle D vitamini ile ilişkisi hakkında yorum yapılamadı.

Avrupa' da çoklu merkezli yapılan bir çalışmada erişkin yaş grubunda tip 1 DM görülme insidansının 100.000 kişide 4,8-13,4 arası değiştiği gösterilmiştir [152]. Erişkin yaş grubunun sık görülen bir hastalığı olmaması sebebiyle çalışmayı yürüttüğümüz 3 yıl boyunca İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniğimize başvuran hastalarda tip 1 diyabet tanısını ilk kez alan 50 hasta olmuştur.

Sonuç olarak; yeni tanı almış tip 1 diyabetik olgularda D vitamini eksikliği %88 sıklık göstermektedir. Bu hastaların %30'unda pernisiyöz anemi zeminine işaret eden anti pariyetal hücre antikoru pozitifliği, %24'ünde OTH, %10'unda çölyak zeminine işaret eden anti doku transglutaminaz IgA antikor pozitifliği ve %2'sinde vitiligo varlığı belirlenmiştir. Yeni tanı tip 1 diyabetiklerde 25(OH)D düzeyi, özellikle APA pozitif olan olgularda APA negatif olanlara göre istatistiksel boyutta da belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda edindiğimiz bulgularımızın anlamı ve önemini belirlemeye yönelik 60 sağlıklı kontrol olgusu yanı sıra, eski tanı 50 tip 1 diyabet olgusunun da verileri incelenmiştir. D vitamini eksikliğinin sağlıklı kontrol olgularında %66,7, eski tanı tip 1 diyabetiklerde %84 sıklık gösterdiği belirlenmiştir. Tip 1 diyabetiklerin tümü ele alındığında OTH varlığı %25, APA pozitifliği %28, anti doku transglutaminaz IgA pozitifliği %10, vitiligo sıklığı %2 bulunmuştur. OTH ve çölyak zemininin tip 1 diyabetiklerde sağlıklı kontrol olgularına göre daha sık olduğu saptanmıştır. Eskişehir'deki sağlıklı kontrol olgularında OTH sıklığı %10 iken, APA pozitifliği %16,7 olarak dikkat çekici sıklıkta belirlenmiştir.

Vitamin D düzeyi;

- tip 1 diyabetiklerde sağlıklı kontrol olgularına göre,
tüm olguları kapsayacak şekilde genel olarak:
- OTH olanlarda olmayanlara göre,
- hem OTH olan hem de APA pozitifliği olanlarda her iki koşulu da taşımayanlara göre

daha düşük bulunmuştur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza alınan 160 olgunun 126' sında (%78,7), yeni tanı tip 1 diyabetli 50 hastanın 44' ünde (%88), eski tanı tip 1 diyabetli 50 hastanın 42' sinde (%84), sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 60 hastanın 40'ında (%66,7) D vitamini eksikliği tespit edildi. Genel olarak toplumumuzda D vitamini eksikliği yaygın olarak belirlenmiştir.

2. Tip 1 diyabette otoimmün tiroid hastalığı %25 sıklıkta belirlenmiştir.

3. Tip 1 diyabette otoimmün tiroid hastalığı olanların %44'ünde subklinik hipotiroidi saptanırken, yapılan tiroid ultrasonunda bu hastaların %56'sında tiroidit bulgusuna rastlanmıştır.

4. Tip 1 diyabete %28 sıklıkta pernisiyöz anemi zeminine işaret eden anti pariyetal hücre antikör pozitifliği katılmaktadır. Anti pariyetal hücre antikörü pozitif olanların %46'sında B12 eksikliği, %14'ünde anemi mevcuttur.

5. Tip 1 diyabette %10 sıklıkta çölyak zeminine işaret eden anti doku transglutaminaz IgA pozitifliği mevcuttur.

6. Tip 1 diyabetli olgularda vitiligo sıklığı %2 olarak belirlenmiştir.

7. Eskişehir'de sağlıklı kontrol olgularında otoimmün tiroid hastalığı %10 sıklıkta belirlenmiştir.

8. Eskişehir'de sağlıklı kontrol olgularında pernisiyöz anemi zeminine işaret eden anti pariyetal hücre antikör pozitifliği %16,7 olarak dikkat çekici sıklık göstermektedir.

9. Tip 1 diyabette vitamin D düzeyinin sağlıklı kontrol olgularından daha düşük olduğu belirlenmiştir.

10. Kan fosfor düzeyi tip 1 diyabetlilerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.

11. Serum alkalin fosfataz düzeyi tip 1 diyabetlilerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.

12. D vitamini düzeyi genel olarak otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda olmayanlara göre düşük bulunmuştur.

13. Yeni tanı tip 1 diyabet olgularında 25(OH)D düzeyi, APA pozitif olanlarda APA negatif olanlara göre düşük bulunmuştur.

14. Yeni tanı tip 1 diyabette APA pozitifliği %30, OTH %24, anti doku tg IgA pozitifliği %10, vitiligo %2 sıklıkta belirlenmiştir.

15. Eski tanı tip 1 diyabette APA pozitifliği %26, OTH %26, anti doku tg IgA pozitifliği %10, vitiligo %2 sıklıkta belirlenmiştir.

16. Eskişehir' de sağlıklı kontrol olgularında çölyak zeminine işaret eden anti doku tg IgA pozitifliği %1,7' dir.

17. Otoimmün tiroid hastalığı sıklığı tip 1 diyabetlilerde sağlıklı kontrol olgularına göre artmıştır.

18. Çölyak zeminine işaret eden anti doku tg IgA pozitifliği tip 1 diyabetlilerde sağlıklı kontrol olgularına göre daha siktir.

19. 160 olguluk çalışma popülasyonunda hem APA pozitifliği hem de OTH olan olguların 25(OH)D düzeyi, her iki koşulun da olmadığı olgulardaki 25(OH)D düzeyine göre düşük olarak belirlenmiştir.

20. Hem APA pozitifliği hem de OTH olan tip 1 diyabetiklerde D vitamini düzeyi, her ikisi de olmayan tip 1 diyabetiklerdekinden daha düşük bulunduğu halde, önemi istatistiksel düzeye varmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012; 33(3):456-492.
2. Larsson HE, Ivarsson S, Lernmark A. A Case-Based Guide To Clinical Endocrinology Chapter 37 Type 1 Diabetes and Comorbidity of Addison's Disease. Humana Press Totowa NJ 2008 14(4):337.
3. Takiishi T, et al. Vitamin D and Diabetes Leroith D *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2010; 39(2):419-447.
4. Feng R, et al. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 108(3):71-5.
5. Pala Ö. Tip I DM Epidemiyolojisi, Patogenezi, Klinik, Komplikasyon ve Tedavisi İstanbul Turgut yayıncılık ve AŞ Kanaat basımevi 1997; 1-27.
6. Aguiree et al. *International Diabetes Atlas 6 th Edition.* 2013; 7-9
7. Burant CF et al. *Medical Management of Type Two Diabetes 5 th Edition* 2004; 29:55-59
8. Williams G, et al. *Handbook of Diabetes 3.th Edition.* 2004; 108: 1163-7.
9. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care* 2010; 33: 562-569.
10. Masharani U, Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji 9. Baskı.Pankreatik Hormonlar ve Diabetes Mellitus (Çeviri: Y. Bozkuş). Başçıl Tütüncü N (Editör) 2013: 573-655.
11. World Health Organization:Diabetes mellitus.Report of a WHO Study Group.Technical Report Series 727,Geneva ,1985.
12. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments *BMJ* 2004;328:750–4.
13. Abiru N, Kawasaki E, Eguch K. Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 357–66.

14. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, presentation and management *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553-78.
15. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998 *Diabetologia* 2001;44:3-8.
16. Karvonen M, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1516-26.
17. Bodansky HJ, et al. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ* 1992; 18:1020-2.
18. Siemiatycki J, et al. Incidence of IDDM in Montreal by ethnic group and by social class and comparisons with ethnic groups living elsewhere *Diabetes* 1988;37(8):1096-102.
19. Kumar D, et al. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin 1993;42(9):1351-63.
20. Onkamo P, et al. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42:1395-403.
21. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314 1360–8.
22. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037–43.
23. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15:279-91.

24. Anjos S, Polychronakos C. Mechanisms of genetic susceptibility to type 1 diabetes: beyond HLA *Mol Genet Metab* 2004; 81: 187–95.
25. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:69-89.
26. Wucherpfennig KW, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes. *Nat Immunol.* 2001;2(9):767-8.
27. Dahl-Jorgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 1991;14(11):1081-3.
28. Verge CF, et al. Environmental factors in childhood IDDM. A population based, case-control study. *Diabetes Care* 1994; 17(12):1381-9.
29. Virtanen SM, et al. Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care* 1991; 14:415-7.
30. Kostraba JN, et al. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 1993; 42:288-95.
31. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417:77-80.
32. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42:51-4.
33. Hyppönen E, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
34. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet *Güncel Pediatri* 2007; 5: 1-10.
35. Bennet PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus ve Glikoz Homeostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırması (Çeviri: S. Tanyolaç). *Yumuk V*

- (Editör). Joslin's Diabetes Mellitus 14. Baskı İstanbul Medikal Yayıncılık;2008:331-9.
36. Pugliese A. Advances in the etiology and mechanisms of type 1 diabetes. *Discov Med.* 2014;18:141-50.
 37. Kordonouri O, et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15:270-78.
 38. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2014 ISBN: 978-605-4011-15-5 4. BASKI: Mayıs 2014:4.
 39. A Case-Based Guide To Clinical Endocrinology, Chapter 10: Hashimoto's Thyroiditis and Type 1 Diabetes , Humana Press, Totowa, NJ 2008:97.
 40. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2009;15(41):5121-5128.
 41. Betterle C and Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) *Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense*, vol. 74, no. 1,2003: 9–33.
 42. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 8. Baskı: Mayıs 2015:81-82.
 43. Likhari T, et al. Screening for Addison' s disease in patients with type 1 diabetes mellitus and recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2007;420-421.
 44. İşçimen A, Arzuhal N. Diabetes Mellituslu Hastalarda Görülen Deri Belirtileri. *Dermatose* 2004; 3(1):18-25.
 45. Dash R, Mohapatra A, Manjunathswamy BS. Anti-Thyroid Peroxidase Antibody in Vitiligo: A Prevalence Study. *Journal of Thyroid Research ;2015:192736.*

46. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol* 2004;552:219-246.
47. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lenmark A. Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes* 2005;54:52-61.
48. Volta U, Tovoli F, and Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011. 5(4):479-87.
49. Gillett PM, et al. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*, 2001. 15(5):297-301.
50. Volta U, Fabbri A, Parisi C, et al. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 31-5.
51. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*.15. baskı İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004:2060-2075.
52. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture *Highlights* 2004;12:19-23.
53. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness *Biochem J* 1923; 17 :294-297.
54. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922 :77-81.
55. Prof.Dr.Tanju ASI.Tablolarla Biyokimya Cilt:2 Ankara 1999
56. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *JJ Clin Nutr* 2004; 80 :1689-1696.

57. Uysal AR. D vitamini İliçin G, Ünal S, Biberöçlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları Cilt 2 Ankara, Güneş Kitapevi, 2005:2457-2458.
58. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6) :1678-1688.
59. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2006:297-316.
60. Kayaalp O. Endokrin sistem farmakolojisi. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 11. baskı. Ankara, Feryal matbaacılık 2005:1019-1227
61. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92 :17-25.
62. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81:1287–1289.
63. Stumpf WE, Sar M, Reid FA. Target cells for 1,25-dihydroksivitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science* 1979; 20:1188-90.
64. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982; 1 :74–6.
65. Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2 :1104-5.
66. Dawodu A, et al. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998;30 :431-437.

67. Matsuoka LY, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1165–1168.
68. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 :157-161.
69. Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross sectional study. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2008;69 :535-541.
70. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ* 2006; 84:485-91.
71. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10:94-111.
72. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1673-1677.
73. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets *J Clin Invest* 2006;116:2062-2072.
74. Calvo MS, Whitting SJ. Overview of the proceeding from Experimental Biology2004 Symposium:Vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential diseasespecific biomarkers of vitamin D sufficiency *J Nutr* 2005;135:301-303.
75. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth *Br Med J* 1980; 1:751–754.
76. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1752-1758.

77. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78.
78. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM* 2009;94: 26-34.
79. Misra M, et al. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
80. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* 2010; 21: 375-384.
81. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76: 3837-3843.
82. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-478.
83. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
84. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4: 137-143.
85. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-64.
86. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68: 261-269.
87. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773.
88. Adorini L, Penna G, Girratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 437-441.

89. Adorini L. 1,25 dihydroxy vitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Invest Drugs* 2002; 3: 1458-1463.
90. Lemire JM, Archer D. 1,25-OH(2)D3 prevents the in vivo induction of the murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1103-1107.
91. Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, Heikkila A, Viljanen M, Hanninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 266-271.
92. Takiishi T, et al. Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D3 safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term. *Diabetes*, 2014. 63(6):2026-36.
93. Muscogiuri, G., et al., Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol*, 2014. 171(3):101-10.
94. Pani MA, et al. Vitamin D receptor genotype is associated with Addison's disease. *European Journal of Endocrinology* 2002 :147; 635-640.
95. Fichna M, et al. Association of the CYP27B1 A polymorphism with autoimmune Addison's disease. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2010;118:544-549.
96. Muscogiuri G, et al. Mechanisms in Endocrinology: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease, *European Journal of Endocrinology*, 2014;171:101-110.
97. Lundqvist J, Norlin M, and Wikvall K 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 affects hormone production and expression of steroidogenic enzymes in human adrenocortical NCI-H295R cells. *Biochim Biophys Acta*, 2010 1801(9):1056-62.
98. Tamer G, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis 2011 21(8): 891-6.

99. Szyper-Kravitz M, Marai I, and Shoenfeld Y, Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity 2005 38(3):247-55.
100. Volpe R. Autoimmune thyroiditis. In Werner and Ingbar's the Thyroid, 6th edn, 1991;921-941.
101. Bozkurt NC, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis Endocr Pract, 2013 19(3):479-84.
102. Tamer G, Mesci B. Role of vitamin D in the immune system. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 2013;175-7.
103. Yasuda T, et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. Endocrine, 2013. 43(1):230-2.
104. Mohr SB, et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. Diabetologia 2008, 51:1391–1398.
105. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1999, 42:51–54.
106. Dong J-Y, et al. Vitamin D Intake and Risk of Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2013;5(9):3551-3562.
107. Gabbay MA, et al. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual beta-cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012. 166(7):601-7.
108. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010;340:b5664.
109. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. Nutrients 2013;5:111-48.

110. Uçar F, et al. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5.
111. Ogus E, et al. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi. *Ankara Med J.* 2015; 15(1):1-5.
112. Janner M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Medical Weekly*, vol. 140.2010:13091.
113. Bener A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children *Acta Diabetologica*.2009;46(3):183–189.
114. Borkar VV, Devidayal VS, and Bhalla AK, Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes *Pediatric Diabetes*,2010;11(5): 345–350.
115. Littorin B, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006, 49:2847–2852.
116. Shen L, Zhuang QS, and Ji HF, Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from meta-analysis. *Mol Nutr Food Res*, 2016.
117. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2008;6:23-31.
118. Ross AC, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan; 96(1): 53–58.
119. Bates CJ,et al. In a population study, can parathyroid hormone aid the definition of adequate vitamin D status? A study of people aged 65

- years and over from the British National Diet and Nutrition Survey. *Osteoporos Int.* 2003 Apr;14(2):152-9.
120. Pratt DS, Kaplan MM, Karaciğer Fonksiyonunun Değerlendirilmesi Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. Jameson JL, Weetman Harrison İç Hastalıkları Prensipleri., 18. baskı İstanbul Nobel Matbaacılık 2013:1925.
 121. Maxwell DB, et al. Serum alkaline phosphatase in diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*, 1986. 5(1):55-9.
 122. Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid.* 2010;20:737–743.
 123. Tomer Y, et al. Genome wide identification of new genes and pathways in patients with both autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2015;60:32–39.
 124. Shun CB, et al. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31:126–135.
 125. Van den Driessche A, et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med.* 2009;67:376–387.
 126. Fleiner HF, et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Autoimmune and Type 2 Diabetes: The Population-Based HUNT Study in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 101(2): 669-77.
 127. Sakly W, et al. Thyroid-related autoantibodies in Tunisian patients with type 1 diabetes. *Endocr Res*, 2012 37(2): 59-66.
 128. Burbelo PD, et al. Extrapancreatic autoantibody profiles in type I diabetes. *PLoS One*, 2012 7(9):45216.
 129. Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies Rattarasarn, Chatchalit et al. *Diabetes Research and Clinical Practice* , Volume 49 , Issue 2 , 107 - 111.

130. Kivity S, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*, 2011 8(3):243-7.
131. De Block CE, et al. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999 84(11):4062-7.
132. Erten G, et al. Organ specific autoantibodies in preclinical and early clinical type 1 diabetes in Turkey. *Ups J Med Sci*, 2007 112(2):231-43.
133. Alonso N, et al. Serum autoimmune gastritis markers, pepsinogen I and parietal cell antibodies, in patients with type 1 diabetes mellitus: a 5-year prospective study. *J Endocrinol Invest*, 2011 34(5):340-4.
134. Sun A, et al. Do all the patients with gastric parietal cell antibodies have pernicious anemia? *Oral Dis*, 2013 19(4):381-6.
135. Pinto AL, et al. Anti-parietal cell antibodies and pernicious anemia in patients with type 1 diabetes mellitus and multiethnic background. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013 102(2):41-3.
136. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *The New England journal of medicine*. 2008;359(26):2767-2777.
137. Corazza GR, et al. Subclinical coeliac disease: an anthropometric assessment *Journal of Internal Medicine*, vol. 236, no. 2 1994:183–187.
138. Mager DR, Qiao J, and Turner J Vitamin D and K status influences bone mineral density and bone accrual in children and adolescents with celiac disease *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 66, no. 4 2012:488–495.
139. Villanueva J, Maranda L, and Nwosu BU Is vitamin D deficiency a feature of pediatric celiac disease? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 25, no. 5-6, 2012:607–610.

140. Lerner A, et al. The Clinical significance of 25OH-vitamin D status in celiac disease *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, vol. 42, no. 3,2012: 322–330.
141. Not T, et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2001 44(2):151-5.
142. Joshi AS, et al. Coeliac autoimmunity in type I diabetes mellitus. *Arab J Gastroenterol*, 2014 15(2):53-7.
143. Mahmud FH, et al. Celiac Disease in Type 1 Diabetes Mellitus in a North American Community: Prevalence, Serologic Screening, and Clinical Features. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2005;80(11):1429-1434.
144. Simmons, KM, et al. Reduced Bone Mineral Density Is Associated with Celiac Disease Autoimmunity in Children with Type 1 Diabetes. *J Pediatr*, 2016 169:44-48.
145. Deressa E, et al. Bone metabolism in patients with newly diagnosed caeliac disease *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2006 126(9):1201-4.
146. Van den Driessche A, et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*, 2009 67(11): 376-87.
147. De Block CE, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes *Clin Exp Immunol*, 2001 126(2):236-41.
148. Prazny M, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control *Physiol Res*, 2005 54(1):41-8.
149. Kakourou T, et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:220-3.

150. Alkhateeb A, et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families *Pigment Cell Res* 2003;16:208-14.
151. Betterle C, et al. Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. *Dermatologica* 1985;171:419-23.
152. Kyvik KO et al. The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004 47(3):377-84.

