T. C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Ayten ÜSTÜNDAĞ

TİP 2 DİYABETİKLERDE, VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ FOKI (RS10735810) POLİMORFİZMİNİN, SERUM 25 OH D VİTAMİN DÜZEYLERİ VE 24 SAATLİK KAN BASINCI İZLEMİ PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İnci CAZKER

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Klinik ve akademik bilgi tecrübelerini esirgemeyen, her daim yanımda olan sevgili tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayten ÜSTÜNDAĞ'a,

Deneyim ve bilgisini bizlere aktaran başta Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL olmak üzere üzerimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Tez projeme destekleri için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi'ne,

Asistanlık eğitimi süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve güzel anılarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sağlık personeline,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, büyük fedakârlıklarla bu konuma gelmemde büyük pay sahibi olan, canım annem ve babama,

Desteğiyle her zaman yanımda olan ikiz kardeşim ve abime,

Her daim yanında olan hayat arkadaşım Soner DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

DİABETES MELLİTUS TANIMI, EPİDEMİYOLOJİ, TANI KRİTERLERİ, SINIFLANDIRMASI, RİSK FAKTÖRLERİ, FİZYOPATOLOJİSİ, KOMPLİKASYONLARI VE SİSTEMİK ETKİLERİ 3

KAN BASINCI VE DÜZENLENME MEKANİZMALARI 7

DİPPER İLE NON DİPPER KAN BASINCI KAVRAMLARI VE AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ 8

D VİTAMİNİ METABOLİZMASI, ETKİLERİ VE D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN ÖNEMİ 9

GEREÇ VE YÖNTEMLER 16

BULGULAR 19

TARTIŞMA 37

SONUÇLAR 52

ÖZET 55

SUMMARY 57

KAYNAKLAR 59

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AB	:Arter basıncı
ADA	: American Diabetes Association
AKBÖ	: Ambulatuar kan basıncı ölçümü
BKİ	: Beden kitle indeksi
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
IR	: İnsülin direnci
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
ER	: Endoplazmik retikulum
FFA	: Serbest yağ asidi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL-C-C	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
IDF	: International Diabetes Federation
IL-6	: İnterlökin-6
HT	: Hipertansiyon
KB	: Kan basıncı
kB	: Kilobayt
kD	: Kilodalton
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
NaCL	: Sodyum Klorür

OAB	: Ortalama arter basıncı
OGTT	: Oral glukoz tole
ROS	: Reaktif oksijen t
RXR	: Nükleer retinoik asit reseptörü
SKB	: Sistolik KB
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TK	: Total kolesterol
TG	**:** Trigliserid
UPR	: Unfolded Protein Response (Katlanmamış protein yanıtı)
UV-B	: Ultraviyole-B
VDR	: Vitamin D reseptörü
1,25(OH)2D3	: 1,25-dihidroksivitamin D3
25(OH)D3	: 25-hidroksivitamin D3

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, tüm dünyada sıklığı artmakta olan, insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' (IR) nedeniyle ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (1, 2). Tüm dünyada 2021 yılında yaklaşık 537 milyon kişi diyabet tanısı almıştır. Bu sayının 2030 yılında 643 milyon, 2045 yılında 783 milyon olması beklenmektedir. Hasta sayısının, 2021 yılından 2045 yılına kadar %46'lık artış gösterme beklentisi, diyabeti 21. yüzyılın en hızlı artış gösteren küresel acil sağlık sorunlarından biri haline getirmektedir. Tüm diyabet tanılı hastaların %90'ını Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) oluşturmaktadır (3). Yaşlanma, obezite, sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme T2DM ile ilişkili olan çevresel faktörlerdendir (4). Bunlara ek olarak D vitamini eksikliği de T2DM ile ilişkilendirilmiştir (5-7)

D vitamini düzeyinin T2DM, kardiyovasküler hastalık (KVH), hipertansiyon (HT), kanser, otoimmün bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli iskelet dışı tıbbi durumları etkileyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8-10). D vitamini, inflamasyonu ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu azaltarak IR gelişim riskini düşürdüğü gibi insülin reseptörününün ekspresyonunu uyararak insüline olan duyarlılığı arttırmaktadır (11). Bu nedenle düşük D vitamini düzeylerinin T2DM gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (6).

Vitamin D, cilt tarafından güneş ışığına maruz kalma yoluyla sentezlenirken, bir kısmı da diyetle alınmaktadır (12). Vitamin D, biyolojik etkilerini, bir deoksiribonükleik asit (DNA) bağlanma alanı olan reseptörü yoluyla gerçekleştirir. Vitamin D reseptör (VDR) geni 427 aminoasitlik, 48.3 kD (kilodalton) ağırlığında moleküler kütleye sahip bir protein olup, ligand bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeler içerir (13). Bu gen, 12. kromozonun q kolu üzerinde

bulunur ve 100 kb (kilobaz) uzunluğundadır (14). VDR genindeki FokI (C / T, rs10735810, ekson 2), ApaI (C / A, rs795232, intron 8), BsmI (G / A, rs1544410, intron 8) gibi tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), D vitamini emiliminde ve metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (15). Çin'de yapılan bir metaanalizin sonuçlarına göre, VDR genindeki Fokl polimorfizminin, D vitamini fonksiyonunu etkilemesi dışında, D vitamini-VDR bağlanma etkinliğini de kesintiye uğratarak insülin işlevlerini bozduğu ve Çinlilerde T2DM'ye yol açtığı ileri sürülmüştür (16).

Gündüze göre, uyku sırasında sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) %10'dan fazla azalır. Bu günlük düzen normal kabul edilmektedir. Kan basıncı (KB) bu paterni gösteren bireyler "dipper", göstermeyenler "non-dipper" olarak tanımlanır (17). Non-dipper bireyler, dipperlere göre daha yüksek KVH ve hedef organ hasarı geliştirme riskine sahiptir (17, 18). D vitamini eksikliğinin, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve HT gibi KVH'larla ilişkili olduğu, bu etkinin renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (19). D vitamininin, KB düzenlenmesinde rol oynadığı ve kardiyak hipertrofi gelişimini engellediği düşünülmektedir (18-20).

Farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen, VDR gen polimorfizmleri ile vitamin D seviyeleri arasındaki ilişkiyi, iskelet dışı etkilerini ve mekanizmalarını inceleyen çalışmalar mevcuttur (21-23). Ancak literatür taramamızda, tip 2 diyabetik normotansiflerde kan basıncı takip parametreleri ve non-dipper durum ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. T2DM normotansif bireylerden oluşan çalışma grubumuzda, VDR genindeki FokI polimorfizmi ile serum 25-hidroksi D3 vitamini [25(OH)D3] düzeyleri ve 24 saatlik KB izlem parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ, TANI KRİTERLERİ, SINIFLANDIRMASI, RİSK FAKTÖRLERİ VE FİZYOPATOLOJİSİ

Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1). Hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan hiperglisemi kontrol altına alınamazsa, zaman içinde retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Diyabetin varlığı ayrıca, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha hızlı bir seyir izlemesine neden olabilmektedir (24).

Diabetes Mellitus Prevalansı

Diabetes mellitus, alınan tüm önlemlere rağmen, dünyada ve ülkemizde, giderek büyüyen, toplum sağlığını tehdit eden bir salgındır (25). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 2021 yılında tüm dünyada yaklaşık 537 milyon (prevalansı %10,5) kişinin diyabet olduğu ve bu sayının 2030 yılına kadar 643 milyona yükseleceği, 2045 yılında 783 milyona ulaşacağı ön görülmektedir. 2045 yılında Türkiye'nin, DM'nin dünyada en sık görüldüğü ilk 10 ülke arasına girmesi beklenmektedir (3).

Diabetes Mellitus Sınıflandırması

Diyabet tipleri arasında en yaygın olarak gözüken Tip 1 (T1DM) ile Tip 2 diyabettir (26). Dünya çapındaki tüm diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturan yetişkin T1DM (27), pankreasta beta hücrelerinin kaybı ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Tip1DM'de, immün hasarın belirteçleri olarak, kanda adacık hücre otoantikorları bulunabilir (24). T1DM tanılı hastalar, hayatta kalabilmek için insüline ihtiyaç duyarlar (26). Genellikle 30 yaşından önce başlar ve 3 pik dönemi vardır. Bunlar, okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adölesan dönemdir (20 yaş civarı) (1). T2DM genetik, çevresel, davranışsal ve beslenme faktörlerinin etkilediği kompleks bir hastalıktır (6). Diyabet tanısı alan tüm vakaların yaklaşık %90'nını oluşturmaktadır (28). T2DM, bireysel, toplumsal ve finansal yük oluşturmaktadır; sadece ABD'de 2017 yılındaki maliyeti 327 milyar dolardır (29). T2DM, anormal insülin sekresyonu, göreceli insülin eksikliği veya IR ile ilişkilidir ve her yaşta ortaya çıkabilmektedir (30). T2DM'de mortalite ve morbiditenin ana nedeni makrovasküler ve mikrovaküler komplikasyonlardır (31). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet sınıflandırması Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Diyabet tipleri (32)

Tip 1 DM
Tip 2 DM
DM hibrit formları -Yetişkinde yavaş ilerleyen immün aracılı diyabet -Ketoza yatkın tip 2 DM
DM diğer spesifik tipleri -Monogenik diyabet Beta hücre fonksiyonunun monogenik defektleri İnsülin etkisinin monogenik defektleri -Egzokrin pakreas hastalıkları -Endokrin hastalıklar -İlaç veya kimyasal madde ile indüklenme -İnfeksiyonlar -İmmun aracılıklı diyabetin beklenmedik formları -Diyabet ilişkili diğer genetik formlar
Sınıflandırılmamış tip diyabet
İlk kez gebelikte tespit edilen hiperglisemi -Gestasyonel diyabet -Gebelikte diyabet

Tip 2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Risk Faktörleri

Tip 2 diyabet tanısı, tanı kriterlerinden biri veya birden fazlasının saptanmasıyla konur: 8 saat açlık sonrası plazma glukoz düzeyinin ≥126 mg/dl olması, 75 gram oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2.saatinde plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dl olması, HbA1c ≥%6,5 olması, hiperglisemi semptomları ile birlikte random plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dl olması (Tablo 2) (3).

Tablo 2. Tip 2 Diabetes Mellitus tanı kriterleri (3)

	Diabetes Mellitus	**Bozulmuş Glukoz Toleransı**	**Bozulmuş Açlık Glukozu**
Plazma Açlık Glukoz Düzeyi	≥126 mg/dl	126 mg/dl	110-125 mg/dl
75 mg/dl OGTT 2. saat	≥200 mg/dl	140-200 mg/dl	140 mg/dl
HbA1c	≥%6,5		
Rastgele Bakılan Plazma Glukozu + Hiperglisemi Semptomları*	≥200 mg/dl		

HbA1c: Hemoglobin A1c.
*Poliüri, polifaji veya iştahsızlık, noktüri, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, halsizlik klasik semptomlar arasında yer almaktadır. Daha nadir olarak bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı görülebilmektedir (1).

T2DM erken teşhisi ile komplikasyon gelişiminin azalması beklenmektedir. Bu nedenle, T2DM geliştirme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi ve taranması büyük önem taşımaktadır (33). T2DM gelişim riski ile ilişkili faktörler ise:

-Fazla kilo veya obezite,

-Yaşlanma,

-Ailede diyabet öyküsü,

-Afro-Amerikalı, Kızılderili, Asyalı Amerikalı, Hispanik/Latin veya Pasifik Adalı etnik kökenine sahip olmak,

-Sedanter yaşam,

-Hipertansiyon veya dislipidemi,

-Prediyabet,

-Polikistik over sendromu,

-Gebelik diyabeti veya >4 kg bebek doğum öyküsüdür (30).

Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 diyabet patofizyolojisinde, insülin etkisi ve/veya insülin sekresyonu arasındaki döngülerin bozulması, IR, karaciğerde glukoz üretiminin artması ve kas, karaciğer, yağ dokusunda glukoz alımının azalması yer almaktadır. Bunların sonucu olarak, kanda glukoz seviyelerinde artış görülmektedir (1,4).

1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, periferik dokulardaki, özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusundaki hücrelerin insüline karşı duyarlılığının veya yanıtının azalmasına neden olan, hücresel düzeydeki yolakların bozulmasından kaynaklanır (34). Reseptör sonrası düzeyde olan defekt nedeniyle glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz. Hücre içi hipoglisemi vardır. Genellikle insülin direnci T2DM tanısı konulmadan uzun yıllar önce başlayarak tabloya hakim olmaktadır (1).

2. İnsülin Sekresyonunda Azalma

Hastalığın erken evrelerinde, azalan insülin duyarlılığını telafi etmek ve normoglisemiyi sürdürmek için, insülin sekresyonunda artışla sonuçlanan β-hücre hiperfonksiyonu tetiklenir. Dolaşımdaki daha yüksek insülin seviyeleri ile hiperglisemi önlenmeye çalışılır (33). Zamanla pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz ve karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artar. Hepatik glukoz yapımı artışından, insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan insülin karşıtı hormonlar sorumludur. İnsülin sekresyonunda azalma, diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön planda görülür (1).

3. İnkretin Hormon Yetersizliği

İnkretin hormonlar, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-l) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) olarak adlandırılır (35). İnkretinler, gıda alımına cevap olarak, gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İnkretin etkisi, gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur (1, 35).

Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının, lipolizin artması, glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da T2DM patofizyolojisinde rol oynar (1).

Tip 2 Diabetes Mellitus Komplikasyonları ve Sistemik Etkileri

T2DM komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasiodoz, hiperosmolar hiperglisemik sendrom, laktik asidoz ve hipoglisemidir (1). Hipergliseminin süresi ve derecesi ile orantılı olarak, diyabetin vasküler sistemde ve dolayısıyla tüm organ sistemlerinde yarattığı olumsuz etkiler, diyabetin kronik komplikasyonlarını oluşturmaktadır. Diyabetin kronik komplikasyonları, organ disfonksiyonu oluşturarak, hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Vasküler komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olarak iki gruba ayrılmaktadır (36). Makrovasküler komplikasyonlar arasında miyokard enfarktüsü, inme, periferik vasküler hastalık ve diyabetik ayak bulunmaktadır. Makrovasküler komplikasyon tanısı konan hastalarda beş yıllık mortalitede artış mevcuttur. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatiyi içermektedir (33).

KAN BASINCI VE DÜZENLENME MEKANİZMALARI

Kan basıncı (KB), damarlar içinde dolaşan kanın damar çeperlerine yapmış olduğu basınçtır. Kalbin atım hacmi, kanın total volümü, kanın viskozitesi, damarların elastikiyeti ve arteriyel, kapiller, venül sisteminin tonusundan etkilenmektedir (37). KB regülasyonu, organlar için yeterli kalp debisini ve yeterli perfüzyon basıncını korumayı amaçlar; RAAS, natriüretik peptitler, endotelyal yolaklar, sempatik sinir sistemi ve bağışıklık sistemini içeren karmaşık bir nörohümoral sistem tarafından düzenlenmektedir (38). Kalbin kasılması (sistolü) esnasında, yani vücuda kan pompalandığı sırada arterlerde oluşan basınç "sistolik kan basıncı", kalbin diyastolü esnasında, yani arterlerin normale döndüğü sıradaki basınç "diyastolik kan basıncı" olarak tanımlanmaktadır.

Kan basıncı (KB) = (Kardiyak çıkış × Toplam periferik direnç) formülü ile ifade edilir. KB ilk olarak, aortik ark ve karotis sinüste bulunan baroreseptörler ile algılanmakta; afferent sinyal yolağı aktiflenmekte ve beyin sapında bulunan nükleus traktus solitarius (NTS) çekirdeğine iletilmektedir. Bunun sonucunda, beyin sapından efferent sinyal yolağı aktive olmakta, negatif feedback etki ile kardiak çıkışı ve periferik direnci değiştirerek KB'yi düzenlemektedir. Kardiyak çıkış, kalp hızı ve kardiak debiye bağlı olduğundan, venöz dönüşü azaltan dehidratasyon, ateş ve kan kaybı gibi durumlarda KB'de düşüş beklenir (39, 40).

Uzun vadede, kan basıncı renal merkez üzerinden düzenlenmektedir. KB düşük olduğunda, renal afferent arteriollerdeki jukstaglomeruler hücrelere gelen sodyum klorür (NaCl) seviyesi düşer ve renin salgılanır. Renin, anjiotensin I (ATI) ve II (ATII) salınımını uyarır. ATII, Anjiotensin II reseptörleri (ATR) üzerinden etkilerini gösterir. ATR, G proteini aracılığıyla işlevini gerçekleştirmekte olup dört alt tipi bulunmaktadır: ATR-1, ATR-2, ATR-3

ve ATR-4. Anjiotensin-2, ATR-1 üzerinden hücre büyümesi, inflamatuar yanıt, su ve tuz tutulumu, vasküler kontraksiyon yapmaktadır. Böylece arteriolleri daraltarak, su ve sodyum tutulumunu artırarak kan basıncını yükseltmeye çalışmaktadır. KB'de yükselme olduğunda ise ATR-2 üzerinden vazodilatasyon, natriürez ve diürezle kan basıncını düşürme yönünde etki göstermektedir (39, 41).

Kas sempatik sinir aktivitesi, iskelet kası boyunca dağılmış olan vasküler düz kasları yöneten bir vazomotor aktivitedir. En iyi bilinen özelliği, kan basıncındaki ani dalgalanmalarla bağlantılı olarak, anlık KB kontrolünü sağlamaktır (40, 42). Kas sempatik sinir aktivitesi, bireyler arası değişkenlik göstermekte, yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir (40). Örneğin yaşlı bireylerde geçerli olan bu kontrol, genç erkeklerde geçerli değildir. Genç erkeklerde, kas sempatik sinir aktivitesi artışına bağlı kan basıncı yükselmesi görülmez; bunun nedeninin o esnada kardiak çıkış ve periferik dirençteki azalma olduğu gösterilmiştir (39, 40). Kan basıncını düzenleyen mekanizmalar yaş, cinsiyet, emosyonel durum gibi faktörlerden etkilenmektedir (39, 43).

DİPPER İLE NON DİPPER KAN BASINCI KAVRAMLARI VE AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Kan basıncı sirkadiyen bir ritme sahiptir. Sabah saatlerinde en yüksek olup, gün içinde kademeli olarak düşer ve uyku sırasında en düşük değerlerdedir (44). Sirkadiyen ritmin major belirleyicisinin, sempatovagal tonus olduğu ve bunun uyku uyanıklık aktivitesi ile düzenlendiği gösterilmiştir. Buna ek olarak KB ve ritminin, serum kortizol düzeyi, vücut sıcaklığı, istirahat ve aktivite gibi faktörlerle değiştiği düşünülmektedir. Uyku sırasında daha düşük sempatik uyarı ve daha yüksek vagal tonus oluşur. Bu sayede kalp debisi ve periferik vasküler dirençte azalma meydana gelir ve koroner arter hastalığı riski azalır (44, 45).

Ambulatuar KB takibinde, gece uyku sırasındaki ölçümlerin gündüz uyanıklık dönemdeki ölçümlere göre %10'dan fazla azalması normal kabul edilmektedir. KB'de beklenen bu düşüşün izlenmesi durumu "dipper", izlenmemesi durumu "non-dipper" olarak adlandırılır (18). Non-dipper olmak, SKB yükünden bağımsız olarak, daha yüksek kardiyovasküler morbidite, daha yüksek mortalite ve bozulmuş böbrek fonksiyonu riski ile ilişkilidir (44). Non-dipper durum, obstrüktif uyku apnesi, obezite, yüksek tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, kronik böbrek hastalığı, metabolik sendrom ve yaşlılıkla ilişkilidir (46, 47). Ek olarak T2DM hastalarında non-dipper durum sıklıkla gözlenir ve non-dipper durum için risk faktörlerinden biridir. T2DM tanılı hastalarda non-dipper durum, daha yüksek

serebrovasküler, kardiyovasküler, periferik vasküler ve renovasküler hastalıkla ilişkilendirilmiştir (48).

Ambulatuar KB monitörizasyonu, hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak KB'yi ölçme tekniğidir. Ambulatuar KB ölçümü, 24 saat veya belirli bir süre boyunca, belirli aralıklarla (genelde 15-30 dakikada bir) KB'yi kaydetmek üzere programlanmış özel cihazlarla yapılır. Ambulatuar KB ölçümü HT tanısı ve takibinde ideal bir yöntemdir, imkan olan her durumda kullanılmalıdır. Ancak imkanlar kısıtlı ise şu durumlar için endikedir: muayene sırasında ölçülen ve evde ölçülen KB değerleri arasında uyumsuzluk olması, non-dipper durum varlığının araştırılması, noktürnal HT şüphesi, KB değişkenliklerinin saptanması. (49, 50). Ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde HT tanısı için eşik değerler: 24 saatlik ortalama kan basıncı için ≥130/80 mmHg, gündüz ortalama kan basıncı için ≥135/85 mmHg'dir (51).

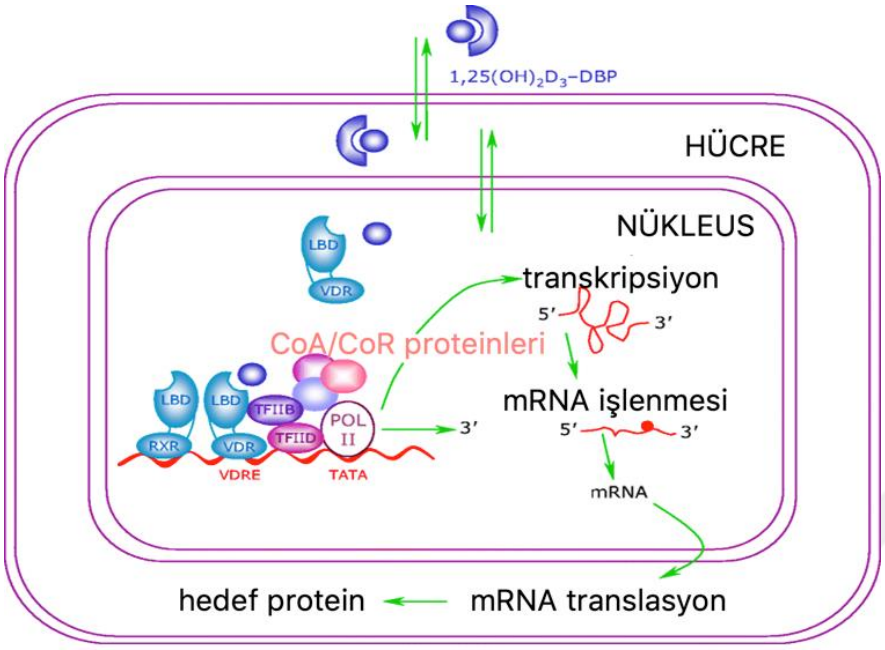
D VİTAMİNİ METABOLİZMASI, ETKİLERİ VE D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN ÖNEMİ

D Vitamini Metabolizması ve Etkileri

Vitamin D3 diyetle alınır veya ciltte 290–315 nm dalga boyunda UV-B (Ultraviyole-B) güneş ışınlarına maruziyetle 7-dehidrokolesterolden sentez edilir (52, 53). D3 vitamini; steroid yapıda bir prohormondur ve biyolojik olarak inaktiftir. İşlev görmeden önce karaciğerde 25-hidroksilaz ile 25-hidroksivitamin D3 [25(OH)D3]'e dönüşmekte ve D vitamini bağlayıcı protein ile böbreğe taşınmaktadır. Böbrekte 1α-hidroksilasyon ile 1,25-dihidroksivitamin D3'e [1,25(OH)2D3] metabolize edilmektedir (14, 54, 55). 1α-hidroksilasyonun düzenlenmesi serum kalsiyum (Ca^{+2}), fosfor (PO), PTH, kalsitonin, fibroblast growth factor-23 ve 1,25(OH)2D3 tarafından yapılır (38).

Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)2D3, etkisini genomik ve non-genomik yollarla göstermektedir (56). Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3, hücre membranı ve sitoplazmayı geçerek çekirdeğe ulaşmaktadır. Vitamin D reseptörünü (VDR) aktive ederek genomik etkilerini göstermektedir. VDR'ye bağlanması, reseptörde yapısal bir değişikliğe yol açmakta ve ardından nükleer retinoik asit reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyona neden olmaktadır. RXR-VDR kompleksi, hedef genlerin 5' yan bölgesinde yer alan, vitamin D yanıt bölgesine bağlanmaktadır. Daha sonra, ko-represör proteinleri, VDR'nin yüzeyinden salınarak ko-aktivatör proteinleri ile etkileşime izin vermektedir. Bu moleküller, kromatin yapısını modüle eder ve reseptörün RNA polimeraz II transkripsiyon kompleksi ile etkileşime girmesine

izin verir, böylece hedef genin transkripsiyonunu aktive eder ve genetik düzenlenmeye neden olur (Şekil 1) (53, 57).



1,25(OH)2D3-BDP: 1-25-dihidroksivitamin D3-D vitamin bağlayıcı protein, **LBD:** Ligand Bağlama Alanı, **VDR:** Vitamin D Reseptörü, **RXR:** Retinoik Asit Reseptörü, **VDRE:** Vitamin D Yanıt Elementi, **CoR:** Ko-represör Proteinleri, **CoA:** Ko-aktivatör proteinleri, **POL II:** RNA polimeraz II transkripsiyon kompleksi, **TF:** Transkripsiyon Faktörü.

Şekil 1. Vitamin D'nin genomik etki mekanizması (57)

Vitamin D, non-genomik etkilerini çeşitli sinyal yolaklarını etkileyerek yapmaktadır: hücre içi depolardan Ca^{+2} salınımı ile adenilat siklaz, fosfolipaz C, protein kinaz C ve D modülasyonu, mitojenle aktive edilmiş protein (MAP) ve hızla büyüyen fibrosarkom (Raf) kinaz yol aktivasyonu (55).

VDR'ler enterosit, osteoblast, miyosit, aktive T ve B lenfosit, mononükleer hücre, pankreas beta adacık hücresi, beyin, kalp, deri, kolon, gonad, prostat ve meme gibi farklı doku ve organlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, D vitamini sistemleri de etkilemektedir (44).

D vitamininin etkileri, kas iskelet sistemi ve kas iskelet sistemi dışı etkiler olarak 2'ye ayrılmaktadır (58).

1. Vitamin D'nin iskelet sistemi üzerindeki etkileri: D vitamini, enterosit farklılaşmasını sağlayarak, bağırsaktan Ca^{+2} emilimini artırmaktadır. Hipokalsemi anında, plazmada iyonize Ca^{+2} düzeyi düşüklüğü paratiroid bezinin kalsiyum reseptörleri tarafından saptanır. PTH, dolaşımdaki 25(OH)D3'ten daha fazla 1,25(OH)2D3 yapmak için böbreklerdeki 1-alfa-hidroksilasyonu uyarır. 1,25(OH)2D3 bağırsaklar, kemikler ve böbreklerden kalsiyum

taşınmasını artırır, osteoblast ve osteoklast aktivitesini değiştirir. Plazma Ca^{+2} düzeyi normale döndüğünde, PTH salgısı azalır (59).

2. Vitamin D iskelet dışı sistemler üzerine etkileri: D vitamininin hedef dokulardaki klasik olmayan (iskelet dışı sistemler üzerindeki) etkilerini üç grupta toplamak mümkündür: immün fonksiyon regülasyonu, hücresel proliferasyon ve diferansiasyon regülasyonu, hormon sekresyon regülasyonu (60). Birçok çalışmada vitamin D; kanser, T1DM, T2DM, HT, otoimmün ve KVH'lar ile ilişkilendirilmiştir (61, 62).

Bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini, inflamatuvar yanıtı ve aktive CD4+ T hücre farklılaşmasını azaltırken, T hücre inhibisyonunu artırarak göstermektedir. D vitamininin aktif formu aynı zamanda indüksiyon yoluyla monositlerin olgun makrofajlara farklılaşmasını da desteklemektedir. Konak savunmasını bakteriyel infeksiyonlara karşı artırmaktadır. Ayrıca vitamin D, cilt üzerinden salgılanan ve antimikrobiyal bir peptit olan katelisidin salgısını artırmaktadır (62).

D vitamini kardiyovasküler etkilerini, doğrudan miyositleri etkileyerek veya damar sistemi üzerine etki yaparak oluşturmaktadır. Endotel ve düz kas hücre fonksiyonlarını düzenleyerek KB'yi etkilemekte, kalp ve damar sağlığında önemli bir rol oynamaktadır (19). VDR (-/-) farelerle gerçekleştirilen bir çalışmada, renin ekspresyonu ve plazma ATII konsantrasyonlarının arttığı; 1,25(OH)2D3 verildiğinde böbrekte renin ekspresyonunun baskılandığı; VDR (-/-) farelerin, HT gelişimi için risk faktörü olan, hipokalsemi ve hiperparatirodizm geliştirdiği saptanmıştır (63). Vitamin D3 metabolizmasında yer alan 1 α -hidroksilaz enzim eksikliği olan bir fare modelinde de artmış RAAS aktivitesi, HT ve kardiyak hipertrofi görüldüğü bildirilmiştir (64). D vitamini, renin sekresyonunu inhibe etmede önemli bir rol oynamakta olup, insanlarda RAAS aktivitesini düzenleyebilir. Düşük D vitamin düzeylerinin, daha yüksek plazma renin aktivitesi, ATII konsantrasyonları ve RAAS aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (64). Buna ek olarak D vitamini eksikliği, gece PTH salgısını artırarak, adrenal bezleri aldosteron salgılaması için uyarır ve hedef dokuları hormona daha duyarlı hale getirerek kan basıncında artışa neden olmaktadır. Sonuç olarak, gece kan basıncı yükselerek non-dipper kan basıncı paterni ortaya çıkmaktadır (20).

İnsülin, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının ana düzenleyicisidir. Kandaki glukoz artışı, pankreatik β-hücreleri tarafından insülin salgılanmasını indükler (65). D vitamini eksikliği, hem hayvan modellerinde hem de insanlarda insülin salgısının bozulmasına yol açmaktadır (57, 66). D vitamini, seçici olmayan voltaja bağlı kalsiyum kanalları yoluyla hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artışa yol açarak, pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını etkilemektedir. D vitamin eksikliği glukagon sekresyonunu değiştirmeden

pankreatik insülin sekresyonun azaltmaktadır (66). Ayrıca, PTH seviyesini artırarak, β-hücrelerinde insülin sentez ve sekresyonunu inhibe ederken, hedef hücrelerde insülin direncini indüklemektedir (67).

D Vitamin Düzeyinin Önemi

D vitamini eksikliği küresel bir halk sağlığı sorunudur (68, 69). Dünyada D vitamini eksikliği sıklığı giderek artmaktadır. Bir milyara yakın kişide D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde de D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmektedir (52, 70, 71).

D vitamini düzeyi tespitinde, yarılanma ömrü 2-3 hafta arasında değişen ve dolaşımdaki ana D vitamini formu olan 25(OH)D3 düzeyi kullanılmaktadır (59). 25(OH)D3'ün optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, kılavuzların çoğu 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzerinde olmasını yeterli olarak kabul etmektedir (72).

UV-B ışınları gün içinde saat 10:00-15:00 arasında daha etkilidir. İlkbahar, yaz ve sonbaharda, bu saat aralığında, 10-15 dakika güneşe maruz kalmak açık tenli popülasyonlarda yeterli D vitamini üretimini sağlayabilmektedir. Ancak daha koyu tenli bireylerin melanin pigmenti UV-B'nin penetrasyonunu azaltır. Bu nedenle, koyu ten rengine sahip bireylerin kutanöz D vitamini sentezi için daha fazla güneşe maruz kalması gerekmektedir (59, 73). Genelde D vitamini metabolizmasında yer alan organların yetmezliğine sahip hasta grubunda daha sık D vitamin eksikliği görülmektedir ve yağ dokusunda biriktiği için obez insanlar daha yüksek risk altındadır (59, 74, 75). D vitamini eksikliği ile ilişkili risk faktörleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. D vitamini eksikliği ile ilişkili risk grupları (75)

D Vitamini eksikliği için risk grupları
Kronik böbrek, kalp ve karaciğer yetmezliği, özellikle nakil adayları ve alıcıları
Crohn hastalığı, inflamatuar barsak hastalığı ve malabsorbsiyon sendromları
Sarkoidoz ve tüberküloz
Hiper/hipoparatiroidizm
Hastane yatışı olan hastalar, özellikle yoğun bakım hastaları
Obez çocuklar ve yetişkinler, özellikle bariatrik cerrahi sonrası hastalar
Düşme ve/veya kırık öyküsü olan yaşlı yetişkinler, osteoporoz
Onkolojik hastalar
Hamile ve emziren kadınlar, hamilelik planlayan kadınlar
UV-B maruziyeti veya etkinliği azalmış kişiler (vardiyalı çalışanlar, hareketsiz hastalar, kronik nöropsikiyatrik hastalık, giyinme alışkanlıkları, yanık ve cilt kanserinden kurtulanlar, koyu tene sahip kişiler)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ve kistik fibroz dahil olmak üzere solunum yolu hastalıkları
İlaç kullanımı (antiretroviral, antifungal, rifampisin, glukokortikoid, kolestiramin, epilepsi ilaçları)

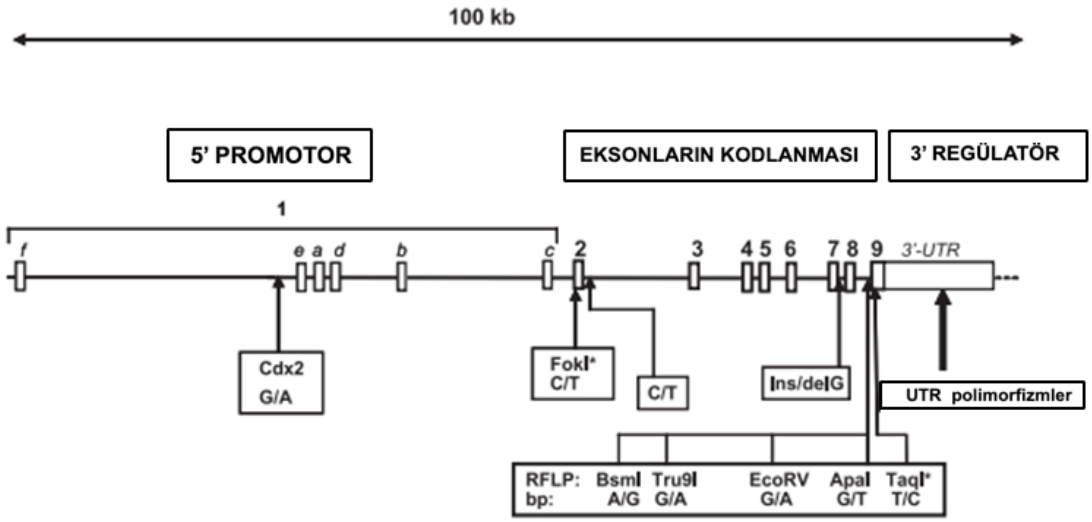
Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi

Popülasyonda sıkılıkla meydana gelen, DNA sekans dizisindeki varyasyonlara "polimorfizm" adı verilir ve biyolojik etkileri olabileceği düşünülmektedir. Son araştırmalar, VDR geninde birçok polimorfizmin var olduğunu göstermişlerdir (16, 21, 22)

VDR geni, kromozom 12q13.1 üzerinde bulunur (14). VDR proteini, nükleer hormon reseptörü ailesinin bir üyesidir ve D vitamininin etkisini düzenlemektedir. Bu düzenlemeyi, farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek yapmaktadır. VDR proteini, ligand bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeler içerir. Ligand bağlayıcı bölgesi vitamin D'ye bağlanırken, DNA bağlayıcı bölgesi ile hedef gende bulunan vitamin D cevap elemanına (vitamin D response element) bağlanır. (76).

VDR geninde en çok incelenen SNP'ler, BsmI (rs1544410), FokI (rs10735810), TaqI (rs731236) ve ApaI (rs7975232) dir (77). Taq I, Apa I ve Bsm I enzimleri, VDR geninin 3′ ucuna etki etmektedir (Şekil 2) (13, 14). FokI enziminin kesim yaptığı polimorfik bölgeler ise, genin 2. eksonundaki transkripsiyon başlangıç noktasında bulunmaktadır. VDR proteininin yapısını etkilediği bilinen tek lokus olarak kabul edilmektedir. Diğer VDR polimorfizmlerinin hiçbiriyle bağlantılı olmayan tek polimorfizm olması nedeniyle de önem taşımaktadır (78). Başlangıç kodonu olan ATG'de bulunan T→C değişimi sonucunda ATG (FokI-T), ACG (FokI-C)'ye dönüşür. Bunun sonucunda 424 aminoasit uzunluğunda F-VDR proteini sentezlenir. T→C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aminoasit daha uzun olan (427 aminoasit) f-VDR proteini sentezlenir (76, 79). Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır (76). Endonükleaz enzimi, polinükleotid zincirindeki fosfodiester bağını kesmektedir. Her bir endonükleaz için restriksiyon alanının bulunması enzimin ilk harfinin küçüğü ile (t, a, b, f), restriksiyon bölgesinin olmaması da enzimin büyük harfleri (T, A, B veya F) ile gösterilmektedir (13). Fokl kısıtlama bölgesi (f=T alel) varlığında gen normal uzunluğa; kısıtlama bölgesi yokluğunda (F=C alel) ise kısaltılmış uzunluğa kopyalanır (80).

Farklı FokI genotiplerinin beyaz ırktaki popülasyon dağılımı yaklaşık olarak %45 Ff, %40 FF ve %15 ff şeklindedir (81).



Şekil 2. 12q13.1 kromozomu üzerindeki VDR-COL2A1 lokusunun genomik yapısı (14)

D vitamini, VDR gen polimorfizmlerinden etkilenme olasılığı yüksek olan ve T2DM etiyolojisinde yer alan immün sistem modülasyonu, insülin direnci ve insülin sekresyonun düzenlenmesinde biyolojik işlevlere sahiptir (23, 58, 82). Bu nedenle FokI polimorfizmi sadece Vitamin D'nin işlevini etkilemekle kalmayarak, T2DM gelişmesine yol açabildiği düşünülmektedir (23). Yapılan bir meta-analizin sonucunda, VDR FokI polimorfizmi ile T2DM gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (82). Daha uzun f-VDR proteini, hedef hücrelerde düşük aktivasyonuna yol açan, azalmış transkripsiyonel aktiviteye sahip gibi görünmektedir. İn vitro şartlarda gerçekleştirilen bir çalışmada Ff ve ff genotipi taşıyan deneklerde, genotipi FF olanlara göre, insülin direnci ve obezitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir (83). Daha kısa F-VDR protein varyantı C alelinin, aktif D vitamini formuyla daha etkili bir şekilde bağlandığı ve D vitamini seviyesindeki artışa bağlı pankreatik β-hücre sekresyon fonksiyonunu artırarak T2DM riskini azalttığı görülmüştür (79).

Son çalışmalar, HT ile D vitamini arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (2,3). Vücuttaki D vitamini durumunun biyolojik belirteci olan 25(OH)D3 düzeyi düşük olan bireylerde, normal düzeyde 25(OH)D3 bulunan kişilere göre HT gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4–7). İnsanlarda, kan basıncının düzenlenmesi yaklaşık %30-50 oranında genetik etki altındadır (13). VDR geni, 12q13.1 kromozomunda bulunur ve bu genin tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) kan basıncını etkileyebilir (14). VDR geninin en çok çalışılan SNP'lerinden biri FokI'dir (rs228570 veya rs10735810). Fok I polimorfizmi (FF genotipi) kısaltılmış protein üretimine yol açabilir ve yapılan çalışmalarla artmış hipertansiyon riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (14-16). FF genotipine sahip bireylerde üretilen kısaltılmış F-VDR proteininin, renin ve anjiyotensin II üretimini artırarak HT gelişimini teşvik

ettiği düşünülmektedir (18). FokI polimorfizmi ile birlikte düşük 25(OH)D3 seviyeleri, artmış plazma renin aktivitesi ve RAAS aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (20). Bu bulgular, 25(OH)D3'ün insanlarda renin ekspresyonunu, kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (19, 21, 22, 84).

Ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcut olup daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'nun 06.09.2021 tarihli 2021/351 numaralı etik kurul onayı ile yürütülmüştür. Çalışmamıza Ekim 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye poliklinikleri ve servisinde takip edilen, 18 yaş üzeri ve 80 yaş altı, çalışmaya uygunluğu saptanan, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan hastalardan, tip 2 DM tanılı 90 gönüllü dahil edildi. 18 yaş altında ve 80 yaş üstünde olanlar, son 3 ayda D vitamin metabolizmasını etkilediği bilinen ilaç kullananlar, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >40 kg/m^2 olanlar, HT tanısı olan veya antihipertansif ilaç kullananlar, malignite, otoimmün hastalık, akut veya kronik inflamatuar hastalık, gebelik veya emzirme öyküsü, kronik böbrek veya kronik karaciğer hastalığı, endokrinolojik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden T2DM tanılı hastaların kan örneklerinin alınması Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuarı kan alma ünitesindeki görevlilerce gerçekleştirildi. Toplamda 90 hastadan VDR polimorfizm çalışılması amacıyla etilendiamintetraasetik asitli (EDTA'lı) vakumlu tüpe 2'şer mililitre kan örneği alındı, uygun koşullarda saklandı. Hastaların bel çevresi, boy, vücut ağırlıkları kaydedildi ve vücut kitle indeksleri (VKİ) kilo(kg)/boy(m)2 formülü kullanılarak hesaplandı. Ayrıca hastaların cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımları, DM tedavileri, sistolik ve diyastolik kan basınçları, 24 saat ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılarak elde edilen değerleri, açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C-C), trigliserid (TG), serum sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), total protein, albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ürik asit, Hemoglobin A1c (HbA1c), 25(OH)D3 vitamin düzeyi, C

reaktif protein (CRP), 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi-mikro albümin-total protein bilgileri daha önceden oluşturulan çalışma formuna kaydedildi.

EDTA'lı kan örnekleri Biyofizik Anabilim Dalı'nda +4 derecede saklandı. Kan örneklerinden DNA (Invitrogen, Germany) saflaştırma kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Bu araştırmada polimorfizmi belirlemek için Bioner Exicycler 96 Real-Time Cihazı kullanıldı.

Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 15 dakika dinlendikten sonra, baskın olmayan koldan havalı manometre kullanılarak ölçüldü. Hastaların 24 saatlik KB ölçümleri, baskın olmayan kol üst kısmına uygun pozisyonda ve uygun büyüklükte manşon yerleştirilerek, taşınabilir dijital kaydedici bir cihaz ile yapıldı (IEM Mobil-O-Graph NG). Cihaz 15.12.2021 tarihinde, 2021/146 proje numarası ile Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje kurulu tarafınca kabul edilmesi ile temin edildi. Bu cihazla gündüz 15 dakika, gece (00:00-08:00 arası) ise 30 dakika arayla 24 saat boyunca KB ölçümü yapılarak kayıt edildi. Cihazın otomatik olarak hava inmesi 3 mmHg/sn hıza ayarlandı. Gönüllülere işlem ile ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktiviteden kaçınmaları, ölçüm sırasında kollarını kalp seviyesinde hareketsiz tutmaları ve rutin tedavilerine devam etmeleri söylendi. Uyku ve uyanıklık dönemleri bireysel farklılık göstereceğinden, gece ve gündüz zaman aralıkları her hasta için ayrı ayrı belirlendi. Bu manşonla elde edilen ölçümlerin %70'inden fazlası olarak tanımlanan 24 saatlik etkin ambulatuar KB izlemi, manşon üreticisinin dahili kalite kontrol kriterlerine göre güvenilir olarak değerlendirildi.

Gece, gündüz ve tüm gün olmak üzere ortalama SKB ve ortalama DKB değerleri, 24 saatlik Ayaktan KB ölçümlerinden cihaz yazılımı ile otomatik olarak hesaplandı. 24 saat ortalama arter basıncı (OAB) değerlerine göre gece KB düşüş yüzdesi 'Gece KB düşüşü (%) = (Gündüz KB - Gece KB) x 100 / Gündüz KB' formülü ile hesaplandı. Gece OAB'lerinde, gündüz OAB'lerine göre %10 ve daha fazla düşüş olanlar dipper, %10'dan daha az düşüş olanlar non-dipper kabul edildi (17). Hastaların 24 saatlik ortalama KB, gündüz ve gece ortalama KB, 24 saatlik ortalama nabız basıncı değerleri, gece ve gündüz nabız basıncı, ortalama arter basıncındaki gece düşmelerinin yüzde olarak değerleri alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerde normallik varsayımı için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak

verildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli veriler medyan (25.-75. Persantiller) olarak verildi. Kategorik veriler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Ki-Kare analizi ve Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler grup sayılarına göre bağımsız T testi ve tek yön ANOVA testi ile incelendi. Tek yön ANOVA testinde gruplar arasında fark izlendiğinde alt gruplar arasındaki ilişkiler varyans homojenliği testi sonuçlarına göre Tukey veya Games-Howell posthoc analizleri ile incelendi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler grup sayılarına göre Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Kruskal-Wallis testinde gruplar arasında fark izlendiğinde alt gruplar arasındaki ilişkiler için Mann-Whitney U testi uygulanarak istatistiksel anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Yapılan analizlerde p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

A. TÜM ÇALIŞMA GRUBUNA AİT DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUAR, 24 SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VERİLERİ VE İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRMELERİ

Yaş ortalaması 53 yıl, %53'ü kadın olan, 90 normotansif tip 2 diyabetik hastadan oluşan çalışma grubuna ait demografik parametreler, antropometrik ölçümler, sigara ve alkol alışkanlıkları ile diyabet tedavi modaliteleri Tablo 4'te; laboratuar parametrelerine ait veriler Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Parametreler		**n (%)**
Cinsiyet	**Erkek**	42 (%47)
	Kadın	48 (%53)
Yaş (yıl)		53 (47-58)*
Boy (cm)		166 (160-171,25)*
Kilo (kg)		79,00 (70,00-92,25)*
VKİ (kg/m^2)		28,36 (26,12-32,08)*
Bel çevresi (cm)		101,50 (94,75-111,00)*
Sigara kullanımı	**Kullanıyor**	33 (%36,7)
	Bırakmış	13 (%14,4)
	Kullanmıyor	44 (%48,9)
Alkol kullanımı	**Kullanıyor**	17 (%18,9)
	Bırakmış	8 (%8,9)
	Kullanmıyor	65 (%72,2)
Tedavi	**OAD**	60 (%66,7)
	İnsülin	14 (%15,6)
	OAD+İnsülin	16 (%17,7)

n: Örneklem sayısı**; VKİ**: Vücut Kitle İndeksi; **OAD**: Oral Antidiyabetik; * Ortanca (25.-75. Persantil)

Tablo 5. Çalışma popülasyonunun laboratuar parametreleri

	Medyan(25.-75. Persantil)
AKŞ (mg/dL)	122,00 (104,50-149,00)
Üre (mg/dL)	27,00 (22,00-33,00)
Kreatinin (mg/dL)	0,72 (0,63-0,88)
TK (mg/dL)	180,50 (159,75-213,25)
LDL-C (mg/dL)	113,00 (93,00-139,00)
HDL-C-C (mg/dL)	46,00 (37,00-53,00)
TG (mg/dL)	136,00 (104,00-202,25)
Na (mmol/L)	139,40±2,42*
K (mmol/L)	4,74±0,34*
Ca (mg/dL)	9,70 (9,40-9,90)
TP (g/L)	7,30 (6,90-7,60)
Albumin (g/L)	4,50 (4,20-4,70)
ALT (U/L)	19,00 (14,00-26,25)
AST (U/L)	17,00 (14,00-21,25)
Ürik asit (mg/dL)	4,80 (4,00-5,10)
HbA1c (%)	7,55 (6,57-9,43)
D vitamini (ng/mL)	17,05 (10,90-25,00)
CRP (mg/dL)	2,05 (1,10-4,63)
24Sİ KK (ml/dk)	98,94 (80,23-122,50)
24Sİ MAÜ (mg/gün)	7,83 (4,18-18,20)
24Sİ TP (mg/gün)	165,70 (110,75-246,88)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri; **TK:** Total Kolesterol; **LDL-C:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **HDL-C-C:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Na**: Sodyum; **K:** Potasyum; **Ca**: Kalsiyum; **TP**: Total Protein; **ALT**: Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz; **HbA1c**: Hemoglobin A1C; **CRP**: C-Reaktif Protein; **24Sİ**: 24 saatlik idrar; **KK**: Kreatinin klirensi; **MAÜ**: Mikroalbümin.
* Ortalama±Standart sapma.

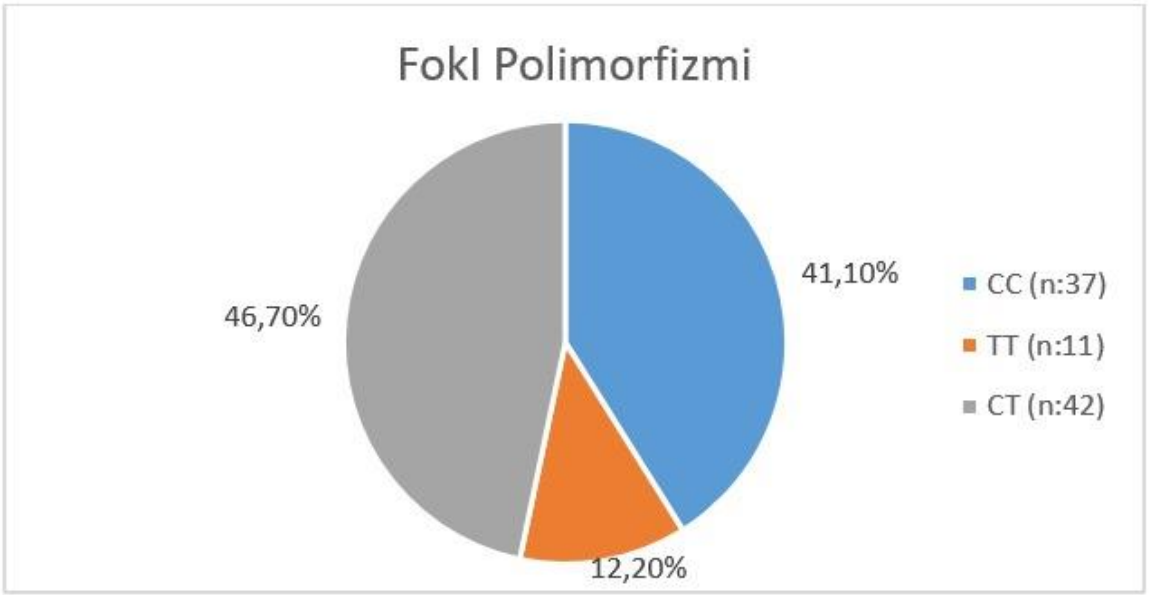
Tüm hastaların 24 saatlik ambulatuar KB ölçüm parametre dağılımları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Çalışma popülasyonunun 24 saatlik ambulatuar kan basıncı parametrelerinin dağılımı

Parametreler		Ortalama±SS
Sistolik kan basıncı	**24 Saat Ort. SKB (mmHg)**	119,50 (114,00;126,00)*
	Gündüz Ort. SKB (mmHg)	122,50 (116,00;128,00)*
	Gece Ort. SKB (mmHg)	111,83±8,96
	Yüzde Noktürnal Düşüş SKB (%)	9,80 (3,25;11,05)*
Diyastolik kan basıncı	**24 Saat Ort. DKB (mmHg)**	74,40±6,19
	Gündüz Ort. DKB (mmHg)	76,45±6,59
	Gece Ort. DKB (mmHg)	67,65±6,73
	Yüzde Noktürnal Düşüş DKB (%)	11,22±6,60
Ortalama arter basıncı	**24 Saat Ort. AB (mmHg)**	95,12±6,78
	Gündüz Ort. AB (mmHg)	96,88±6,41
	Gece Ort. AB (mmHg)	87,90±7,15
	Yüzde Noktürnal Düşüş Ort. AB (%)	9,69 (4,18;13,77)*
Nabız basıncı	**24 Saat Ort. NB (mmHg)**	44,65±6,07
	Gündüz Ort. NB (mmHg)	44,74±6,32
	Gece Ort. NB (mmHg)	44,21±6,31
	Yüzde Noktürnal Düşüş Ort. NB (%)	2,08 (-3,50;6,52)*

SKB: Sistolik KB; **DKB:** Diyastolik KB; **AB:** Arter basıncı; **NB:** Nabız basıncı; **Ort**: Ortalama; **SS**: Standart Sapma; * Ortanca (25.-75. Persantiller).

VDR polimorfizmi analizi sonuçlarına göre genotip dağılımları "CC (homozigot mutant-FF)" (n:37), "TT (wild tip-ff)" (n:11) ve "CT (heterozigot mutant-Ff)" (n:42) şeklinde saptanmış olup dağılımları Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. VDR geni FokI polimorfizmi genotip sıklıkları

B. VİTAMİN D RESPTÖR (VDR) GENİ FOKI POLİMORFİZMİNE GÖRE GRUPLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUAR, 24 SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VERİLERİ VE İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRMELERİ

VDR geni FokI polimorfizmi sonuçlarına göre, CC (FF), TT (ff) ve CT (Ff) olmak üzere, 3 gruba ayrılan çalışma popülasyonuna ait demografik parametrelerin dağılımları ve fark istatistikleri Tablo 7'de verilmiştir. Buna göre, polimorfizm grupları arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, sigara alışkanlığı, alkol alışkanlığı ve DM tedavi rejimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 7. VDR geni FokI polimorfizmi gruplarına göre demografik ve klinik verilerin dağılımı ile fark analizleri

Parametreler		**VDR FokI polimorfizmi grupları**			**p**
		CC n(%) Med (25.-75.per)	**TT n(%) Med (25.-75.per)**	**CT n(%) Med(25.-75.per)**	
Cinsiyet	**Erkek**	18 (48,6)*	4 (%36,4)*	20 (%47,6)*	0,762[a]
	Kadın	19 (%51,4)*	7 (%63,6)*	22 (%52,4)*	
Yaş (yıl)		53,0 (49,0-60,5)**	53,0 (50,0-58,0)**	50,5 (44,3-56,3)**	0,158[b]
Boy (cm)		167,0 (156,0-172,0)**	164,0 (160,0-170,0)**	166,0 (160,0-170,0)**	0,775[b]
Kilo (kg)		80,0 (70,0-95,5)**	72,0 (63,0-82,0)**	79,0 (70,0-89,0)**	0,228[b]
VKİ (kg/m^2)		29,2 (27,0-32,7)**	26,6 (24,2-28,4)**	28,9 (25,7-32,4)**	0,199[b]
Bel çevresi (cm)		104,0 (97,5-110,5)**	96,0 (90,0-99,0)**	100,0 (93,0-114,0)**	0,107[b]
Sigara	**Kullanıyor**	12 (%32,4)*	3 (%27,3)*	18 (%42,9)*	0,680[c]
	Bırakmış	7 (%18,9)*	2 (%18,2)*	4 (%9,5)*	
	Kullanmıyor	18 (%48,7)*	6 (%54,5)*	20 (%47,6)*	
Alkol	**Kullanıyor**	8 (%21,6)*	2 (%18,2)*	7 (%16,7)*	0,205[c]
	Bırakmış	5 (%13,5)*	2 (%18,2)*	1 (%2,3)*	
	Kullanmıyor	24 (%64,9)*	7 (%63,6)*	34 (%81,0)*	
Tedavi	**OAD**	22 (%59,5)*	9 (%81,8)*	29 (%69,0)*	0,363[c]
	İnsülin	9 (%24,3)*	-	5 (%11,9)*	
	OAD+İnsülin	6 (%16,2)*	2 (%18,2)*	8 (%19,1)*	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **OAD:** Oral Antidiyabetik; *** n (%)**; **** Medyan** (25.-75. Persantil); [a] Pearson Ki-Kare testi; [b] Kruskal-Wallis testi; [c] Fisher Freeman Halton testi.

VDR Geni FokI Polimorfizmi Grupları Arasında Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırması

Polimorfizm grupları arasında D vitamini düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmişse de (p:0,048), yapılan posthoc analizde ikili grup karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (CT-CC:0,157; CT-TT:0,121; CC-TT:1,000). Polimorfizm grupları arasında HDL-C değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış (p:0,044) olup, yapılan ikili grup karşılaştırmalarında TT grubunda HDL-C düzeyleri CT grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,040). Diğer gruplar arasında HDL-C düzeyi açısından anlamlı fark izlenmemiştir (CT-CC:1,000; CC-TT:0,091).

25(OH)D3 vitamin düzeyi ≥20 ng/ml olan hastalar 'D vitamini normal (yeterli)'; 25(OH)D3 vitamin düzeyi <20 ng/ml olan hastalar ise 'D vitamini düşük (yetersiz)' olarak kabul edildi (72). Çalışma popülasyonu D vitamini düzeylerine göre normal ve düşük olarak gruplandırıldığında; normal D vitamini düzeyi olan grupta en sık rastlanan genotip CC (n:20; %48,8), ikinci sıklıkta CT (n:14; %34,1) ve son olarak TT (n:7; %17,1) olarak izlenmiştir. Öte yandan düşük D vitamini düzeyi olan grupta en sık rastlanan genotip CT (n:28; %57,1), ikinci sıklıkta CC (n:17; %34,7) ve son olarak TT (n:4; %8,2) olarak izlenmiştir. Ancak D vitamini düzeyine göre normal ve düşük gruplarda, VDR geni FokI polimorfizmi genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,08).

Polimorfizm gruplarına ait laboratuar parametrelerinin dağılımları ve fark istatistikleri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. VDR geni FokI polimorfizmi gruplarına göre laboratuar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri

	VDR FokI polimorfizmi grupları			
	CC n(%) Med (25.-75.per) Ort±SS	**TT** n(%) Med (25.-75.per) Ort±SS	**CT** n(%) Med (25.-75.per) Ort±SS	**p**
AKŞ (mg/dL)	125,0(103,0-164,0)**	120,0 (103,0-136,0)**	122,0(108,8-143,3)**	0,782[b]
Üre (mg/dL)	28,0 (22,5-35,5)**	24,0 (22,0-32,0)**	27,0 (22,8-32,3)**	0,899[b]
Kr (mg/dL)	0,72 (0,61-0,85)**	0,70 (0,66-0,80)**	0,73 (0,64-0,91)**	0,858[b]
TK (mg/dL)	184,0(159,5-219,0)**	173,0 (159,0-200,0)**	181,0(159,5-212,5)**	0,698[b]

Tablo 8 (devamı). VDR geni FokI polimorfizmi gruplarına göre laboratuar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri

		VDR FokI polimorfizmi grupları			
		CC n(%) Med (25.-75.per) Ort±SS	**TT** n(%) Med (25.-75.per) Ort±SS	**CT** n(%) Med (25.-75.per) Ort±SS	**p**
LDL-C (mg/dL)		119,0 (93,0-148,0)**	101,0 (80,0-113,0)**	113,0 (94,8-144,0)**	0,114[b]
HDL-C (mg/dL)		45,0 (38,0-53,5)**	54,0 (46,0-67,0)**	45,0 (36,0-51,3)**	**0,044 CT-TT:0,040**
TG (mg/dL)		150,0 (111,0-203,5)**	105,0 (96,0-125,0)**	139,5(104,0-208,0)**	0,103[b]
Na (mmol/L)		139,73±2,46***	138,91±2,58***	139,24±2,36***	0,522[c]
K (mmol/L)		4,74±0,33***	4,95±0,28 ***	4,67±0,35***	0,053[c]
Ca (mg/dL)		9,7 (9,5-9,9)**	9,9 (9,4-10,4)**	9,7 (9,4-9,9)**	0,348[b]
TP (g/L)		7,3 (6,8-7,6)**	7,4 (7,1-8,0)**	7,3 (6,9-7,7)**	0,472[b]
Albumin (g/L)		4,4 (4,1-4,6)**	4,7 (4,5-4,8)**	4,5 (4,2-4,8)**	0,129[b]
ALT (U/L)		22,0 (14,5-27,0)**	15,0 (11,0-17,0)**	18,5 (14,0-29,0)**	0,069[b]
AST (U/L)		19,0 (15,0-22,0)**	15,0 (12,0-17,0)**	17,0 (14,0-21,3)**	0,082[b]
Ürik asit (mg/dL)		4,5 (3,6-5,1)**	5,1 (4,7-5,1)**	4,9 (4,5-5,1)**	0,116[b]
HbA1c (%)		7,5 (6,7-10,1)**	7,7 (6,2-9,5)**	7,6 (6,4-8,9)**	0,754[b]
CRP (mg/dL)		2,1 (1,4-4,7)**	1,1 (0,7-2,5)**	2,4 (1,0-4,7)**	0,321[b]
24Sİ KK (ml/dk)		938 (81,5-123,0)**	85,0 (76,8-112,0)**	100,5 (87,8-125,1)**	0,301[b]
24Sİ MA (mg/gün)		8,0 (4,6-17,2)**	7,0 (1,9-17,0)**	7,8 (3,3-22,8)**	0,571[b]
24Sİ TP (mg/gün)		148,0 (96,4-225,5)**	181,0 (107,0-287,0)**	165,7 (112,5-281,3)**	0,397[b]
D vitamini (ng/ml)		20,0 (12-27)**	24,1 (14-30)**	14,9 (10-20)**	**0,048[b] ct-cc:0,157 ct-tt:0,121 cc-tt:1,000**
D vitamini Grupları	**Normal**	20 (%54,1)*	7 (%63,6)*	14 (%33,3)*	0,080[a]
	Düşük	17 (%45,9) *	4 (%36,4)*	28 (%66,7)*	

AKŞ: Açlık Kan Şekeri; **Kr**: Kreatinin; **TK:** Total Kolesterol; **LDL-C:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Na**: Sodyum; **K:** Potasyum; **Ca**: Kalsiyum; **TP**: Total Protein; **ALT**: Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz; **HbA1c**: Hemogobin A1C; **CRP**: C-Reaktif Protein; **24Sİ**: 24 saatlik idrar; KK: Kreatinin klirensi; MAÜ: Mikroalbümin; **N**:Normal; **D**: Düşük; **Med(25.-75.per):** Medyan (25.-75. Persantil); ***n(%); ** Medyan (25.-75. Persantil); *** Ortalama±SS; [a]Pearson Ki-kare testi; [b]Kruskal-Wallis testi; [c]Tek yön varyans analizi (ANOVA).

VDR Geni FokI Polimorfizmi Gruplarında 24 Saat Ambulatuar KB Parametrelerinin Karşılaştırması

VDR polimorfizmi grupları arasında 24 saat ambulatuar KB parametreleri bakımından karşılaştırmalı analizler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. VDR geni FokI polimorfizmi gruplarına göre 24 saat ambulatuar KB parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri

	VDR FokI polimorfizmi grupları			
	CC **Med(25.-75.per)** **Ort**±SS	**TT** **Med(25.-75.per)** **Ort**±SS	**CT** **Med(25.-75.per)** **Ort**±SS	**p**
24 Saat Ort. SKB (mmHg)	117,0 (110,5-125,5)*	116,0 (110,0-123,0)*	121,5 (116,0-127,0)*	0,058[a]
Gündüz Ort. SKB (mmHg)	120,0 (112,0-127,5)*	115,0 (112,0-124,0)*	123,0 (118,0-129,3)*	**0,030[a]** **cc-ct:0,179** **tt-ct:0,054** **tt-cc:0,822**
Gece Ort. SKB (mmHg)	110,21±9,98**	110,54±8,27**	113,59±8,01**	0,219[b]
Noktürnal Düşüş SKB (%	10,0(3,5-11,2)*	4,6(1,6-10,0)*	8,8(3,1-12,7)*	0,219[a]
24 Saat Ort. DKB (mmHg)	73,81±6,67**	71,27±5,06**	75,73±5,76**	0,077[b]
Gündüz Ort. DKB (mmHg)	76,08±7,05**	72,54±5,10**	77,80±6,18**	0,054[b] **tt-ct:0,057** **tt-cc:0,195** **cc-ct:0,810**
Gece Ort. DKB (mmHg)	66,37±7,27**	65,81±6,75**	69,26±5,98**	0,102[b]
Noktürnal Düşüş DKB (%)	12,49±6,76**	8,93±6,09**	10,70±6,49**	0,230[b]
24 Saat Ort. AB (mmHg)	93,94±7,09**	91,63±5,67**	97,07±6,27**	**0,022[b]** **tt-ct:0,043** **tt-cc:0,564** **cc-ct:0,093**
Gündüz Ort. AB (mmHg)	96,00±7,22**	93,00±5,23**	98,69±5,35**	**0,016[b]** **tt-ct:0,015** **cc-tt:0,301** **cc-ct:0,153**
Gece Ort. AB (mmHg)	86,48±8,01**	86,36±7,27**	89,54±6,04**	0,123[b]
Noktürnal Düşüş Ort. AB (%)	11,3(4,5-13,9)*	5,2(3,0-12,2)*	9,3(4,2-13,9)*	0,402[a]
24 Saat Ort. NB (mmHg)	43,91±5,16**	44,72±5,55**	45,28±6,95**	0,613[b]
Gündüz Ort. NB (mmHg)	43,83±5,15**	44,72±6,08**	45,54±7,29**	0,493[b]
Gece Ort. NB (mmHg)	43,94±6,16**	44,63±4,82**	44,33±6,87**	0,938[b]
Noktürnal Düşüş Ort. NB (%)	2,1(-5,0;5,2)*	0,0(-7,1-2,6)*	2,2(0,0-8,1)*	0,306[a]

SKB: Sistolik Kan Basıncı; **DKB:** Diyastolik Kan Basıncı; **AB:** Arter Basıncı; **NB:** Nabız Basıncı; **Med(25.-75.per):** Medyan (25.-75. Persantil); **Ort±SS:** Ortalama±Standart Sapma; ***** Medyan (25.-75. Persantil); ** Ortalama±SS; [a] Kruskal-Wallis testi; [b] Tek yön varyans analizi (ANOVA).

Buna göre üç polimorfizm grubu arasında, gündüz ortalama SKB düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,030). Yapılan posthoc analizde, istatistiksel olarak anlamlılık sınırında kalmakla birlikte, CT grubunda gündüz ortalama SKB değerleri TT grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p:0,054). Diğer ikili gruplar arasında bu parametre bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (CC-CT:0,179; TT-CC:0,822).

24 saat ortalama arter basıncı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,022). Yapılan posthoc analizde CT grubunda 24 saat ortalama arter basıncı değerleri, TT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,043). Diğer ikili gruplar arasında bu parametre bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (TT-CC:0,564; CC-CT:0,093).

Gündüz ortalama arter basıncı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,016). Yapılan posthoc analize göre CT grubunda gündüz ortalama arter basıncı değerleri TT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,015). Diğer ikili gruplar arasında bu parametre bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (CC-TT:0,301; CC-CT:0,153).

İstatistiksel olarak anlamlılığı sınırda kalmakla birlikte 24 saat ortalama SKB (p:0,058) ve gündüz ortalama DKB (p:0,054) parametreleri açısından da polimorfizm grupları arasında farklılıklar saptanmıştır. Yapılan posthoc analize göre CT grubundaki hastalarda gündüz ortalama DKB değerleri TT grubuna göre istatistiksel anlamlılığı sınırda yüksek izlenmiştir (p:0,054). 24 saat ortalama SKB açısından alt grup analizlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer ambulatuar KB parametreleri açısından polimorfizm grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışma grubu, 24 saatlik ortalama arter basıncındaki düşüş yüzdelerine göre, dipper ile non-dipper olmak üzere 2'ye ayrıldığında, her bir gruptaki VDR gen polimorfizm dağılımına ait karşılaştırma analizi Tablo 10'da sunulmuştur. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

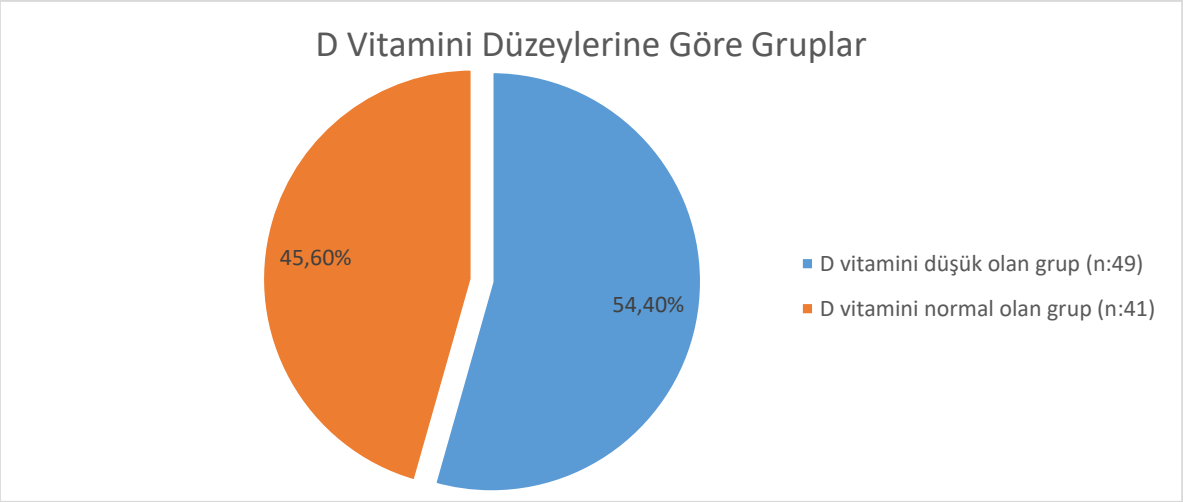
Tablo 10. Dipper ile non-dipper gruplarındaki VDR gen polimorfizm dağılımı ve karşılaştırılması

	VDR polimorfizmi grupları			**p**
	CC n(%)	**TT n(%)**	**CT n(%)**	
Dipper grup	21 (%56,8)	4 (%36,4)	21 (%50,0)	0,484*
Non-Dipper grup	16 (%43,2)	7 (%63,6)	21 (%50,0)	

*****Pearson ki-kare testi.

C. D VİTAMİN DÜZEYİ NORMAL İLE D VİTAMİN DÜZEYİ DÜŞÜK GRUPLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUAR VE 24 SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VERİLERİ VE İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRMELERİ

25(OH)D3 vitamin düzeyi ≥20 ng/ml olan hastalar 'D vitamini normal (yeterli)'; 25(OH)D3 vitamin düzeyi <20 ng/ml olan hastalar ise 'D vitamini düşük (yetersiz)' olarak kabul edildi (72). D vitamini düzeyine göre grupların dağılımı Şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4. D vitamini düzeylerine göre grupların dağılımı

D Vitamini Gruplarında Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

D vitamini düzeyine göre normal ile düşük olan grupların demografik ve klinik parametreleri arasındaki karşılaştırmalı analizler Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. D vitamini gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerin dağılımı ile fark analizleri

Parametreler		**D vitamini düzeyine göre gruplar**		**p**
		Normal grup n(%) Med(25.-75.per)	**Düşük grup n(%) Med(25.-75.per)**	
Cinsiyet	**Erkek**	19 (%46,3)*	23 (%46,9)*	0,955[a]
	Kadın	22 (%53,7)*	26 (%53,1)*	
Yaş (yıl)		54,00 (52,00-61,00)**	50,00 (44,00-56,00)**	**0,007[b]**
Boy (cm)		165,00 (160,00-170,00)**	166,00 (158,50-172,00)**	0,477[b]
Kilo (kg)		72,00 (66,50-90,50)**	82,00 (72,50-93,50)**	**0,037[b]**
VKİ (kg/m^2)		28,13 (25,59-31,21)**	29,59 (26,49-33,30)**	0,103[b]
Bel çevresi (cm)		99,00 (92,50-108,00)**	105,00 (96,00-113,00)**	0,083[b]
Sigara kullanımı	**Kullanıyor**	12 (%29,3)*	21 (%42,9)*	0,104[a]
	Bırakmış	4 (%9,8)*	9 (%18,4)*	
	Kullanmıyor	25 (%61,0)*	19 (%38,8)*	
Alkol Kullanımı	**Kullanıyor**	10 (%24,4)*	7 (%14,3)*	0,506[c]
	Bırakmış	3 (%7,3)*	5 (%10,2)*	
	Kullanmıyor	28 (%68,3)*	37 (%75,5)*	
Tedavi	**OAD**	30 (%73,2)*	30 (%61,2)*	0,191[a]
	İnsülin	7 (%17,1)*	7 (%14,3)*	
	OAD+İnsülin	4 (%9,8)*	12 (%24,5)*	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **OAD:** Oral Antidiyabetik; **Med(25.-75.per):** Medyan (25.-75. Persantil)**; *n(%); ****** Medyan (25.-75. Persantil); [a] Pearson Ki-Kare testi; [b] Mann-Whitney U testi [c] Fisher Freeman Halton Testi;

Buna göre D vitamini normal olan grupta yaş ortalaması, D vitamini düşük olan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. D vitamini normal olan grupta vücut ağırlığı, D vitamini düşük olan gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Gruplar arasında diğer parametreler bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

D Vitamini Gruplarında Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması

D vitamini düzeyine göre normal ve düşük olan iki grup arasında popülasyonun bakılmış olan bazı laboratuar parametreleri bakımından karşılaştırmalı analizler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. D vitamini gruplarına göre laboratuar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri

	D vitamini düzeyine göre gruplar		
	Normal grup Med(25.-75.per)	**Düşük grup Med(25.-75.per)**	**p**
AKŞ (mg/dL)	121,00 (103,00-145,00)*	125,00 (108,50-154,00)*	0,434[a]
Üre (mg/dL)	29,00 (22,50-34,50)*	25,00 (22,00-32,00)*	0,085[a]
Kreatinin (mg/dL)	0,78 (0,67-0,95)*	0,68 (0,60-0,84)*	0,053[a]
TK (mg/dL)	175,00 (158,50-200,50)*	182,00 (160,50-222,50)*	0,283[a]
LDL-C (mg/dL)	109,00 (92,50-136,00)*	115,00 (93,50-147,50)*	0,321[a]
HDL-C (mg/dL)	49,00 (41,00-54,00)*	44,00 (36,00-51,50)*	0,066[a]
TG (mg/dL)	124,00 (100,50-168,00)*	154,00 (106,00-228,50)*	**0,045[a]**
Na (mmol/L)	139,73±2,23**	139,12±2,56**	0,237[b]
K (mmol/L)	4,78±0,33**	4,70±0,36**	0,321[b]
Ca (mg/dL)	9,70 (9,50-9,95)*	9,60 (9,40-9,85)*	0,125[a]
TP (g/L)	7,30 (6,80-7,65)*	7,30 (6,90-7,60)*	0,897[a]
Albumin (g/L)	4,50 (4,20-4,70)*	4,50 (4,15-4,75)*	0,705[a]
ALT (U/L)	18,00 (13,50-26,00)*	19,00 (14,00-26,50)*	0,685[a]
AST (U/L)	17,00 (14,00-20,00)*	18,00 (14,50-22,00)*	0,532[a]
Ürik asit (mg/dL)	5,00 (4,50-5,25)*	4,60 (3,85-5,10)*	**0,031[a]**
HbA1c (%)	6,80 (6,35-8,55)*	8,00 (6,95-9,60)*	**0,023[a]**
CRP (mg/dL)	1,40 (1,00-3,70)*	3,30 (1,20-5,80)*	**0,007[a]**
24Sİ KK (ml/dk)	98,48 (79,00-111,00)*	101,00(82,15-127,25)*	0,404[a]
24Sİ MA (mg/gün)	8,00 (3,76-18,40)*	7,60 (4,15-17,70)*	0,721[a]
24Sİ TP (mg/gün)	181,00 (127,00-239,50)*	140,00 (101,00-265,50)*	0,551[a]

AKŞ: Açlık Kan Şekeri; **TK:** Total Kolesterol; **LDL-C:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **HDL-C-C:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Na**: Sodyum; **K:** Potasyum; **Ca**: Kalsiyum; **TP**: Total Protein; **ALT**: Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz; **HbA1c**: Hemogobin A1C; **CRP**: C-Reaktif Protein; **24Sİ**: 24 saatlik idrar; KK: Kreatinin klirensi; MAÜ: Mikroalbümin.**Med(25.-75.per):** Medyan (25.-75. Persantil); ***** Medyan (25.-75. Persantil); ** Ortalama±SS; [a] Mann-Whitney U testi; [b] Bağımsız örneklem T testi;

Buna göre D vitamini düzeyi düşük grupta CRP, HbA1c ve TG düzeyleri, D vitamini normal olan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Öte yandan ürik asit düzeyleri D vitamini yeterli grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

D Vitamini Gruplarında 24 Saat Ambulatuar KB Parametrelerinin Karşılaştırılması

D vitamini düzeyine göre normal ve düşük olan iki grubun 24 saat ambulatuar KB parametreleri bakımından karşılaştırmalı analizi Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. D vitamini gruplarına göre 24 saat ambulatuar KB parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri

	D vitamini düzeyine göre gruplar		**p**
	Normal grup Med(25.-75.per) Ort±SS	**Düşük grup Med(25.-75.per) Ort±SS**	
24 Saat Ort. SKB (mmHg) *	119,00(113,00-125,50)*	121,00(114,50-126,00)*	0,670[a]
Gündüz Ort. SKB (mmHg) *	122,00(115,00-128,00)*	123,00(116,00-128,00)*	0,632[a]
Gece Ort. SKB (mmHg) **	111,78±9,42**	111,87±8,65**	0,960[b]
Noktürnal Düşüş SKB (%)*	9,60 (3,50-11,00)*	10,00 (2,40-11,35)*	0,733[a]
24 Saat Ort. DKB (mmHg) **	73,97±5,94**	74,75±6,43**	0,555[b]
Gündüz Ort. DKB (mmHg) **	76,02±6,32**	76,84±6,85**	0,573[b]
Gece Ort. DKB (mmHg) **	67,41±6,63**	67,85±6,87**	0,758[b]
Noktürnal Düşüş DKB (%)**	11,14±6,63**	11,29±6,63**	0,916[b]
24 Saat Ort. AB (mmHg) **	94,48±6,10**	95,65±7,32**	0,420[b]
Gündüz Ort. AB (mmHg) **	96,41±6,18**	97,28±6,63**	0,524[b]
Gece Ort. AB (mmHg) **	87,80±7,40**	87,97±7,00**	0,909[b]
Noktürnal Düşüş Ort. AB (%)*	9,27 (4,12-13,79)*	10,11 (4,66-13,68)*	0,706[a]
24 Saat Ort. NB (mmHg) **	44,73±6,24**	44,59±5,99**	0,914[b]
Gündüz Ort. NB (mmHg) **	44,68±6,38**	44,79±6,34**	0,933[b]
Gece Ort. NB (mmHg) **	44,48±6,34**	43,97±6,33**	0,706[b]
Noktürnal Düşüş Ort. NB (%)*	1,88 (-2,64;6,59)*	2,08 (-4,65;5,78)*	0,755[a]

SKB: Sistolik KB; **DKB:** Diyastolik KB; **AB:** Arter basıncı; **NB:** Nabız basıncı; **Med(25.-75.per):** Medyan (25.-75. Persantil); **Ort±SS:** Ortalama±Standart Sapma; ***** Medyan (25.-75. Persantil); ** Ortalama±SS; [a] Mann-Whitney U testi; [b] Bağımsız örneklem T testi.

Buna göre D vitamini düzeyine göre normal olan grup ile düşük olan grup arasında ambulatuar KB parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

D. D VİTAMİNİ DÜZEYİNE GÖRE DEMOGRAFİK VERİLERİN DAĞILIMI İLE D VİTAMİNİ KORELASYON ANALİZLERİ VE İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRMELERİ

D Vitamini Düzeyleri ile Çalışma Popülasyonunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırması

Tüm çalışma grubundaki D vitamini düzeylerinin, demografik ve klinik parameterlere göre dağılımları ve fark analizleri Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14. Demografik kategorik parametrelere göre D vitamini düzeylerinin dağılımı

Parametreler		**D vit. Düzeyi Med(25.-75. Per)**	**p**
Cinsiyet	**Erkek**	17,35 (11,00-23,58)	0,977*
	Kadın	16,39 (10,68-25,00)	
Sigara kullanımı	**Kullanıyor**	14,40 (10,00-22,70)	**0,022****
	Bırakmış	11,00 (6,80-20,00)	
	Kullanmıyor	20,00 (14,90-26,30)	
Alkol Kullanımı	**Kullanıyor**	20,90 (10,65-26,75)	0,724**
	Bırakmış	13,85 (8,08-26,38)	
	Kullanmıyor	17,00 (10,90-23,50)	
Tedavi	**OAD**	19,45 (13,00-25,68)	0,089**
	İnsülin	17,00 (10,90-25,38)	
	OAD+İnsülin	13,35 (7,38-19,50)	

Med(25.-75. Per): Medyan (25.-75. Persantil); * Mann-Whitney U test; ** Kruskal Wallis Test.

Buna göre; cinsiyet, alkol kullanımı, DM tedavi parametrelerine göre D vitamini değerlerinin dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde 3 alt grupta D vitamini değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,022). Yapılan posthoc analize göre, hiç sigara kullanmamış olan grupta D vitamini medyan düzeyleri, sigarayı bırakan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p:0,032). Sigara kullanan grup ile bırakmış olan grup ve hiç sigara kulanmamış olan gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p:0,710; p:0,208).

Çalışma grubundaki D vitamini düzeylerinin çeşitli demografik kantitatif parameterlerle korelasyonları Tablo 15'te sunulmuştur.

Buna göre yaş ile D vitamini düzeyleri arasında aynı yönlü, zayıf düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır (p:0,016). Öte yandan D vitamini düzeyleri ile boy, kilo, VKİ ve bel çevresi gibi antropometrik ölçümler arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Tablo 15. D vitamini düzeyleri ile demografik kantitatif parametreler arasındaki korelasyon

	D vitamini (ng/mL)	
	r	**p**
Yaş (yıl)	0,253	**0,016**
Kilo (kg)	-0,169	0,111
Bel çevresi (cm)	-0,126	0,237
Boy (cm)	-0,093	0,381
VKİ (kg/m^2)	-0,090	0,401

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **r:** Spearman korelasyon katsayısı.

D Vitamini Düzeyleri ile Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırması

Çalışma popülasyonuna ait D vitamini düzeyleri ile laboratuar parametreleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. D vitamini düzeyleri ile laboratuar parametreleri arasındaki korelasyon

	D vitamini (ng/mL)	
	r	**p**
CRP (mg/dL)	-0,349	**0,001**
Ürik asit (mg/dL)	0,344	**0,001**
TG (mg/dL)	-0,337	**0,001**
HbA1c (%)	-0,315	**0,003**
Kreatinin (mg/dL)	0,278	0,008
HDL-C (mg/dL)	0,268	0,011
Na (mmol/L)	0,191	0,072
Ca (mg/dL)	0,188	0,076
AKŞ (mg/dL)	-0,162	0,127
TK (mg/dL)	-0,157	0,140
24Sİ KK (ml/dk)	-0,156	0,141
Üre (mg/dL)	0,143	0,177
LDL-C (mg/dL)	-0,141	0,185
ALT (U/L)	-0,103	0,333
K (mmol/L)	0,088	0,408
TP (g/L)	-0,069	0,520
Albumin (g/L)	0,057	0,592
AST (U/L)	-0,056	0,598
24Sİ TP (mg/gün)	-0,044	0,680
24Sİ MAÜ (mg/gün)	-0,009	0,933

AKŞ: Açlık Kan Şekeri; **TK:** Total Kolesterol; **LDL-C:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Na**: Sodyum; **K:** Potasyum; **Ca**: Kalsiyum; **TP**: Total Protein; **ALT**: Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz; **HbA1c**: Hemogobin A1C; **CRP**: C-Reaktif Protein; **24Sİ**: 24 saatlik idrar; KK: Kreatinin klirensi; MAÜ: Mikroalbümin. **r:**Spearman korelasyon katsayısı.

Buna göre D vitamini ile CRP, TG ve HbA1c parametreleri arasında ters yönlü zayıf düzeyde; öte yandan D vitamini ile ürik asit arasında aynı yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Diğer parametreler ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

D Vitamini Düzeyleri ile 24 Saat Ambulatuar Kan Basıncı Parametrelerinin Karşılaştırılması

D vitamini düzeyleri ile hastaların 24 saat ambulatuar KB parametreleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 17'de sunulmuştur. Buna göre D vitamini düzeyleri ile 24 saatlik ambulatuar KB parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

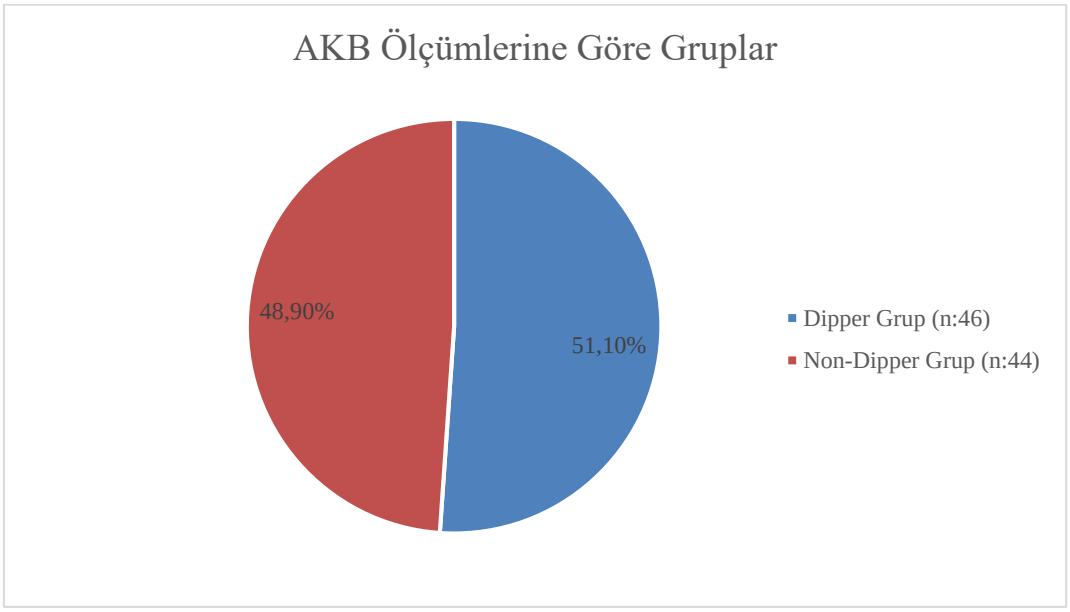
Tablo 17. D vitamini düzeyleri ile 24 saat ambulatuar kan basıncı parametreleri arasındaki korelasyon

	D vitamini (ng/mL)	
	r	**p**
24 Saat Ort. DKB (mmHg)	-0,183	0,085
Gündüz Ort. DKB (mmHg)	-0,172	0,106
Gündüz Ort. AB (mmHg)	-0,160	0,131
24 Saat Ort. AB (mmHg)	-0,153	0,149
Gece Ort. DKB (mmHg)	-0,138	0,194
Gece Ort. AB (mmHg)	-0,088	0,408
24 Saat Ort. NB (mmHg)	0,077	0,470
24 Saat Ort. SKB (mmHg)	-0,067	0,532
Gece Ort. NB (mmHg)	0,063	0,553
Gündüz Ort. SKB (mmHg)	-0,055	0,605
Gece Ort. SKB (mmHg)	-0,054	0,612
Gündüz Ort. NB (mmHg)	0,051	0,630
Yüzde Noktürnal Düşüş Ort. NB (%)	-0,032	0,762
Yüzde Noktürnal Düşüş Ort. AB (%)	0,024	0,820
Yüzde Noktürnal Düşüş DKB (%)	0,022	0,835
Yüzde Noktürnal Düşüş SKB (%)	0,004	0,969

SKB: Sistolik KB; **DKB:** Diyastolik KB; **AB:** Arter basıncı; **NB:** Nabız basıncı; **Ort**: Ortalama; **r:**Spearman korelasyon katsayısı;.

E. DİPPER İLE NON-DİPPER GRUPLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUAR VE 24 SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VERİLERİ VE İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRMELERİ

Tüm hasta grubunda gerçekleştirilen 24 saat ambulatuar KB değerlendirme sonuçlarına göre, gece ortalama AB değerleri, gündüz ortalama AB değerlerine göre %10 ve daha fazla düşüş olan hastalar dipper, %10'dan daha az düşüş olanlar non-dipper kabul edildi. Dipper ve non-dipper grupların dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Ambulatuar KB ölçümlerine göre grupların dağılımı

Dipper ile Non-dipper Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Dipper ile non-dipper gruplara ait demografik parametrelerin dağılımı ve fark istatistikleri Tablo 18'de sunulmuştur.

Buna göre dipper ile non-dipper grup arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, sigara alışkanlığı, alkol alışkanlığı ve tedavi rejimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 18. Dipper ve non-dipper gruplara göre demografik özelliklerin dağılımı ve fark analizleri

Parametreler		AKBÖ göre gruplar		p
		Dipper n(%) Med(25.-75.per)	Non-Dipper n(%) Med(25.-75.per)	
Cinsiyet	Erkek	21 (%45,7)*	21 (%47,7)*	0,844[a]
	Kadın	25 (%54,3)*	23(%52,3)*	
Yaş (yıl)		52,00 (46,00-58,50)**	53,00 (50,00-57,75)**	0,719[b]
Boy (cm)		166,50 (159,50-170,00)**	165,00 (159,25-172,00)**	0,613[b]
Kilo (kg)		80,00 (72,00-93,25)**	73,50 (68,50-88,75)**	0,082[b]
VKİ (kg/m^2)		29,50 (26,49-32,48)**	27,62 (25,71-31,87)**	0,105[b]
Bel çevresi (cm)		103,00 (95,00-110,25)**	100,00 (90,00-113,50)**	0,303[b]
Sigara kullanımı	Kullanıyor	22 (%47,8)*	11 (%25,0)*	0,077[a]
	Bırakmış	5 (%10,9)*	8 (%18,2)*	
	Kullanmıyor	19 (%41,3)*	25 (%56,8)*	
Alkol Kullanımı	Kullanıyor	10 (%21,7)*	7 (%15,9)*	0,611[c]
	Bırakmış	3 (%6,5)*	5 (%11,4)*	
	Kullanmıyor	33 (%71,7)*	32 (%72,7)*	
Tedavi	OAD	32 (%69,6)*	28 (%63,6)*	0,790[a]
	İnsülin	7 (%15,2)*	7 (%15,9)*	
	OAD+İnsülin	7 (%15,2)*	9 (%20,5)*	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **OAD:** Oral Antidiyabetik; **Med(25.-75.per):** Medyan (25.-75. Persantil); **AKBÖ:** Ambulatuar KB Ölçümleri; ***n(%); ****** Medyan (25.-75. Persantil); [a] Pearson Ki-Kare testi; [b] Mann-Whitney U testi [c] Fisher Freeman Halton Testi;

Dipper ile Non-dipper Grupların Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması

24 saat ambulatuar KB ölçümlerine göre dipper ile non-dipper olarak ayrılan çalışma popülasyonun laboratuar parametrelerinin dağılımı ve fark istatistikleri Tablo 19'da sunulmuştur.

Buna göre dipper ile non-dipper gruplar arasında, serum D vitamini düzeyleri de dahil olmak üzere, laboratuar parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 19. Dipper ve non-dipper gruplara göre laboratuar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri

		AKBÖ göre gruplar		P
		Dipper **n(%)** **Med(25.-75.per)** **Ort**±SS	**Non-Dipper** **n(%)** **Med(25.-75.per)** **Ort**±SS	
AKŞ (mg/dL)		119,50 (104,50-153,50)**	124,50 (103,50-147,75)**	0,594[b]
Üre (mg/dL)		25,50 (22,75-31,25)**	29,50 (22,00-35,75)**	0,138[b]
Kreatinin (mg/dL)		0,72 (0,64-0,86)**	0,71 (0,61-0,89)**	0,972[b]
TK (mg/dL)		178,50 (156,75-217,00)**	182,50 (161,75-209,75)**	0,620[b]
LDL-C (mg/dL)		113,50 (90,00-150,25)**	112,50 (95,00-134,50)**	0,796[b]
HDL-C (mg/dL)		47,00 (36,00-55,00)**	46,00 (39,25-52,00)**	0,932[b]
TG (mg/dL)		138,00 (104,50-196,00)**	136,00 (99,75-214,00)**	0,965[b]
Na (mmol/L)		139,70±2,25***	139,09±2,58***	0,239[c]
K (mmol/L)		4,76±0,34***	4,71±0,35***	0,447[c]
Ca (mg/dL)		9,70 (9,40-9,90)**	9,65 (9,43-9,90)**	0,721[b]
TP (g/L)		7,20 (6,90-7,60)**	7,30 (7,10-7,68)**	0,249[b]
Albumin (g/L)		4,50 (4,10-4,73)**	4,50 (4,30-4,70)**	0,955[b]
ALT (U/L)		20,00 (13,75-26,25)**	18,00 (14,00-27,50)**	0,987[b]
AST (U/L)		17,00 (14,00-21,50)**	17,00 (15,00-21,50)**	0,452[b]
Ürik asit (mg/dL)		4,90 (4,50-5,10)**	4,75 (3,65-5,10)**	0,300[b]
HbA1c (%)		7,00 (6,50-8,53)**	7,85 (6,63-9,65)**	0,250[b]
CRP (mg/dL)		2,00 (1,18-4,55)**	2,20 (1,00-4,68)**	0,503[b]
24Sİ KK (ml/dk)		95,40 (83,08-126,00)**	99,70 (77,00-119,75)**	0,608[b]
24Sİ MA (mg/gün)		6,95 (4,29-18,00)**	7,95 (3,50-19,70)**	0,926[b]
24Sİ TP (mg/gün)		167,10 (111,00-246,88)**	165,70 (103,25-247,50)**	0,818[b]
D vitamini (ng/ml)		17,05 (13,00-25,15)**	17,00 (9,55-24,78)**	0,710[b]
D vitamini Grupları	**Normal**	20 (%43,5)*	21 (%47,7)*	0,686[a]
	Düşük	26 (%56,5)*	23 (%52,3)*	

AKŞ: Açlık Kan Şekeri; **TK:** Total Kolesterol; **LDL-C:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **HDL-C-C:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Na**: Sodyum; **K:** Potasyum; **Ca**: Kalsiyum; **TP**: Total Protein; **ALT**: Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz; **HbA1c**: Hemogobin A1C; **CRP**: C-Reaktif Protein; **24Sİ**: 24 saatlik idrar; KK: Kreatinin klirensi; MAÜ: Mikroalbümin. **Med(25.-75.per):** Medyan (25.-75. Persantil); **AKBÖ:** Ambulatuar KB Ölçümleri; [a] Pearson Ki-kare testi; [b] Mann-Whitney U testi; [c] Bağımsız örneklem T testi; ***n(%); ****** Medyan (25.-75. Persantil); ******* Ortalama±SS

Dipper ile Non-dipper Grupların 24 Saat Ambulatuar KB Parametrelerinin Karşılaştırılması

Dipper ve non-dipper grupların 24 saat ambulatuar KB parametreleri bakımından karşılaştırmalı analizleri Tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Dipper ve non-dipper gruplara göre 24 saat ambulatuar KB parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri

	AKBÖ göre gruplar		**p**
	Dipper **Med(25.-75.per)** **Ort**±SS	**Non-Dipper** **Med(25.-75.per)** **Ort**±SS	
24 Saat Ort. SKB (mmHg)	119,00 (113,50-126,00)*	121,00 (114,25-126,00)	0,633[a]
Gündüz Ort. SKB (mmHg)	122,50 (117,00-129,25)*	122,50 (114,25-128,00)**	0,305[a]
Gece Ort. SKB (mmHg)	107,39±6,88**	116,47±8,57**	**0,001[b]**
Noktürnal Düşüş SKB (%)	11,00 (10,00-13,20)*	3,20 (0,95-5,20)*	**0,001[a]**
24 Saat Ort. DKB (mmHg)	74,89±6,19**	73,88±6,23**	0,445[b]
Gündüz Ort. DKB (mmHg)	77,78±6,56**	75,06±6,40**	0,050[b]
Gece Ort. DKB (mmHg)	64,89±5,83**	70,54±6,43**	**0,001[b]**
Noktürnal Düşüş DKB (%)	16,43±4,13**	5,77±3,59**	**0,001[b]**
24 Saat Ort. AB (mmHg)	95,00±6,40**	95,25±7,22**	0,862b
Gündüz Ort. AB (mmHg)	97,95±6,61**	95,77±6,06**	0,107[b]
Gece Ort. AB (mmHg)	84,30±5,75**	91,65±6,54**	**0,001[b]**
Noktürnal Düşüş Ort. AB (%)	13,65 (12,08-15,54)*	4,16 (2,43-6,12)*	**0,001[a]**
24 Saat Ort. NB (mmHg)	43,82±5,46**	45,52±6,61**	0,187[b]
Gündüz Ort. NB (mmHg)	44,23±5,82**	45,27±6,84**	0,442[b]
Gece Ort. NB (mmHg)	42,60±5,52**	45,88±6,70**	**0,013[b]**
Noktürnal Düşüş Ort. NB (%)	2,50 (0,00-8,20)*	0,00 (-7,90;3,49)*	**0,016[a]**

SKB: Sistolik KB; **DKB:** Diyastolik KB; **AB:** Arter basıncı; **NB:** Nabız basıncı; **Med(25.-75.per):** Medyan (25.-75. Persantil); **Ort±SS:** Ortalama±Standart Sapma; ***** Medyan (25.-75. Persantil); ** Ortalama±SS; **[a]** Mann-Whitney U testi; **[b]** Bağımsız örneklem T testi

Buna göre beklendiği üzere dipper olan grupta sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve nabız basıncı gece ölçüm ortalamaları, non-dipper gruba göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Yine dipper olan grupta sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve nabız basıncı noktürnal düşüş yüzdeleri, non-dipper gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamini ve reseptörünün kemik metabolizması dışındaki fonksiyonları ile hastalıklarla olan ilişkisine dair yeni bulgular ortaya koymuştur. Ayrıca, D vitamini reseptörlerinin kardiyomiyositler, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri dahil birçok hücrede bulunduğunun keşfedilmesinden bu yana, D vitamini ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki bilimsel alanda merak uyandıran bir konu haline gelmiştir.

Yaş ortalaması 53 yıl, %53'ü kadın olan, %37'si sigara içen ve normotansif Tip 2 diyabetiklerden oluşan çalışma grubumuzda, VDR geni FokI polimorfizmi genotip dağılımları CC %41, CT %47, TT %12 şeklinde saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde Li ve ark., 104 tip 2 diyabetik 77 sağlıklı gönüllü ile 2005 yılında Çin'de gerçekleştirdikleri çalışmada, FokI polimorfizmi genotip dağılım sıklıklarını CC %38, CT %44, TT %18 şeklinde bulmuşlardır (85). Hatmal ve ark., 82 tip 2 diyabetik ve 82 sağlıklı kontrol ile 2020 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada; diyabetik hastalardaki FokI polimorfizmi genotip dağılımlarının CC %54, CT %38, TT %8 olarak bulunduğunu ve bu açıdan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmediklerini bildirmişlerdir (79). Angel ve ark., 2018 yılında, 138 tip 2 diyabetik ve 172 sağlıklı gönüllüyü dahil ettikleri çalışmada, FokI polimorfizmi genotip dağılım oranlarını CC %17, CT %62, TT %20 olarak tespit etmişlerdir (86). Bhanushali ve ark., 2009 yılında Hindistan'da gerçekleştirdikleri, VDR geni FokI ve TaqI polimorfizm sıklıklarını ve bunların D vitamini düzeyine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, kendi çalışma popülasyonlarına ait genotip dağılımlarını ki-kare kullanarak diğer popülasyonlarla karşılaştırdıklarında, analizin FokI ve TaqI için istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Dağılımın Kafkasyalılar,

Japonya gibi diğer Asya ülkelerinde ve Kuzey Hindistan'da da farklılık gösterdiğini, bunun polimorfizmlerin sıklığının etnik kökene bağlı olmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir (87).

Çalışmamızın ana amacı, VDR FokI polimorfizmi ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktı. Çalışmamızda, polimorfizm genotipleri arasında D vitamin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmekle birlikte (CT genotip grubunda D vitamin düzeyi daha düşük); yapılan posthoc analizde ikili grup karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Olguları VDR FokI genotiplerine ve D Vitamini seviyelerine göre sınıflandırdıktan sonra, D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) olan kişilerin çoğunun VDR FokI heterozigot mutant CT (%57) genotipine sahip olduğunu saptadık. Sonuçlarımıza benzer şekilde Raflis ve ark. 2020 yılında, diyabetik ayak nedeniyle takipli 36 tip 2 diyabetik hastada, VDR FokI polimorfizi ile serum 25(OH)D3 vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve genotipler arasında D vitamin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Bununla birlikte, olguları VDR FokI genotiplerine ve D Vitamini seviyelerine göre sınıflandırdıktan sonra, D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) olan kişilerin çoğunun VDR FokI heterozigot mutant CT (%31) genotipte olduğunu ve hiçbirinin homozigot wild tip TT (%0) genotipine sahip olmadığını bildirmişlerdir. Mutant C aleline sahip olanlarda, wild T aleline sahip olanlara göre, D vitamin eksikliğinin daha sık olduğunu saptamışlardır (88). Yokoyama ve ark. tarafından, 410 T2DM ve tanılı hastada yapılan kesitsel bir çalışmada, serum D vitamini düzeyleri ile VDR FokI (rs10735810) polimorfizmleri arasındaki ilişki, farklı renal fonksiyon düzeylerinde karşılaştırılmıştır. 1,25(OH)2D3 düzeyleri ile FokI TT polimorfizmi arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki olduğunu; ancak 25(OH)D3 düzeyleri ile FokI polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (89). Al-Daghri ve ark., 2014 yılında Suudi Arabistan'da, VDR gen varyantları ile metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi inceledikleri, 285 metabolik sendromlu hasta ve 285 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma gruplarında FokI polimorfizmlerii ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (90). Bhanushali ve ark., 2009 yılındaki çalışmalarının sonucu olarak FokI polimorfizmleri ile vitamin D düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir (87). Smolders ve ark., multiple skleroz tanılı hastalarda, VDR genindeki otuza yakın polimorfizm arasında sadece Fokl polimorfizmini D vitamin düzeyi ile ilişkilendirmişlerdir (91). Ogunkolade ve ark., 143 sağlıklı bireyden oluşan çalışma grubunda, olguların tamamında ve D vitamini düşük alt grupta, VDR geni ApaI, BsmI, TaqI ve FokI polimorfizmleri ile D vitamin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmadıklarını bildirmişlerdir (92). Zaki ve ark., D vitamini düşük ile D vitamini normal

Mısır'lı obez kadınlardan oluşan iki grubu, VDR gen polimorfizimleri ve D vitamini açısından karşılaştırdıklarında; FokI için CT, TT genotipi taşıyanlarda D vitamin düzeylerini daha düşük ve kan basıncını daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (93). Çalışma sonuçları arasındaki bu farklılığın popülasyonlardaki etnik yapıların ve D vitamini eksikliği için risk faktörlerinin değişkenliğine (giyim tarzı, güneş ışığına maruz kalma süresi, sosyoekonomik durum-malnütrisyon, cilt rengi, ilaç kullanımı, coğrafya, mevsim, yaş, cinsiyet, genetik vb. faktörlere) bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, VDR geni FokI polimorfizmi genotip gruplarını diğer laboratuar parametreleri açısından karşılaştırdığımızda, CT grubunda HDL-C düzeylerinin TT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu saptadık. Çalışmamıza benzer şekilde Filus ve ark., CC ve CT genotipine sahip katılımcıların, TT genotipine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük HDL-C düzeylerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir (94). Abdeltif ve ark., 177 tip 2 diyabetik hasta ve 176 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışma grubunda, VDR gen polimorfizmleri ile D vitamini ve T2DM arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri araştırmalarının sonucunda; FokI polimorfizminin D vitamini düzeyiyle ilişkili olmadığını; ancak FokI CC varyantının, yüksek TK, LDL-C, HDL-C ve düşük TG seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (95). Mackawy ve ark., metabolik sendromu olmayan T2DM'li hastalarda yaptıkları alt grup analizinde, FokI CC genotip taşıyıcılarına göre, CT ve TT genotiplerinde daha yüksek plazma TK, TG ve LDL-C ile daha düşük HDL-C seviyeleri görüldüğünü tespit etmişlerdir (96). Al-Daghri ve ark., 2014 yılındaki çalışmalarında, lipid profili parametreleri ile FokI polimorfizmi genotipleri arasında bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (90). Hatmal ve ark.'nın, 2020 yılında Ürdün'de 82 tip 2 diyabetik 82 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, FokI genotipleri ile lipid profili parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (79). Gendy ve ark., 50 sağlıklı kontrol ve 50 T2DM'li olguda VDR gen polimorfizmleri ile metabolik ve glisemik kontrol parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, polimorfizm ile lipid profili arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (97). Çalışma sonuçlarımızın, VDR polimorfizmlerinin genetik dağılımı ve etkilerini değerlendiren diğer çalışmalarla arasındaki fark, çalışılan popülasyondaki genetik varyasyonlardan veya çevresel faktörlere maruz kalmaktan kaynaklanıyor olabilir. Örneklem büyüklüğü, hasta seçimi, DM yaşı gibi değişkenlerin bu ilişkileri doğru bir şekilde görüntüleyebilmeyi sınırlıyor olabileceğini; bu nedenle, nedensellik ve diğer ilişkileri daha iyi değerlendirmek için sağlıklı denekler ile yeni tanı konan tip 2 diyabetikler veya bozulmuş glukoz toleransı olanların genetik polimorfizmi, D

vitamini durumu ve bunların metabolik parametrelerle ilişkisinin incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, FokI polimorfizmi ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmamakla birlikte, D vitamin düzeyi ortalaması 17 ng/ml saptanan hastalarımızın %54'ünün D vitamininin <20 ng/ml'nin altında olduğunu tespit ettik. Bayani ve ark., 120 T2DM tanılı hasta ve 120 kontrol olgu ile yaptıkları çalışmada, diyabetik hasta grubunda ortalama D vitamin düzeyinin 19 ng/ml, kontrol grubunda 25 olduğunu saptamışlardır. D vitamin düzeyi <20 ng/ml olanların oranını diyabetik hasta grubunda %64, kontrol grubunda %37 bulmuşlardır (98). Dhas ve ark., 30-50 yaş arasındaki diyabetik ve sağlıklı gönüllüler ile yaptıkları çalışmada, diyabetik grupta D vitamin düzeyi ortalamasını 17, kontrol grubunda ise 23 saptamışlar; D vitamini düşük olanların oranlarını sırasıyla %70 ve %40 olarak bildirmişlerdir (99). Calvo-Romero ve ark., 103 diyabetik hastada arasında, D vitamin <20 ng/mL'den düşük olanların oranını %70 olarak tespit etmişlerdir (100). Kostoglou-Athanassiou ve ark., 120 diyabetik ile 120 sağlıklı kontrolü, D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırdığında; diyabetik hasta grubunun, kontrol grubuna göre daha düşük D vitamin düzeylerine sahip olduğunu bulmuşlardır (101). Alhumaidi ve ark., 172 tip 2 diyabetik ile 173 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirdikleri çalışmada, diyabetik olan grupta D vitamin düzeyi ortalamasının 16 ng/ml, kontrol grubunda ise 11 ng/ml; D vitamini <20 ng/ml olanların oranlarının sırasıyla %77 ve %58 olduğunu bildirmişlerdir. Kontrol grubundaki D vitamini ortalamasının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, diyabetik gruba göre daha düşük olmasını şaşırtıcı bulmakla birlikte; çalışma grubunun küçük olması, kontrol grubundaki hastaların %77'sinin geçmişte D vitamini eksikliğine/yetersizliğine katkıda bulunmuş olabilecek kronik tıbbi rahatsızlıklarının bulunmasınun bu sonuca yol açmış olabileceğini belirtmişlerdir (102). D vitamininin metabolik etkileri (kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisi, insülin reseptör geninin uyarılması, hücrelerde kalsiyum konsantrasyonundaki artış ve kas içine glikoz alımını artırması) ve T2DM gelişimi ile ilişkisi göz önüne alındığında, sağlıklı bireylere kıyasla diyabetiklerde düzeylerinin daha düşük olması; diyabetik popülasyonda D vitamini<20 ng/ml olanların oranının sağlıklılara göre daha yüksek bulunmasının, beklenen bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzdaki hastaları, D vitamini düşük olanlar (<20 ng/ml) ile D vitamini normal olanlar (≥20 ng/ml) şeklinde ayırdığımızda, D vitamini düşük olanların daha genç olduğunu ve iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Korelasyon analizinde D vitamini ile yaş arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon bulunduğunu tespit ettik. Çalışmamıza benzer şekilde Rhee ve ark., 12.137 katılımcıyı (19–39

yaş), (40–59 yaş) ve (≥ 60 yaş) olmak üzere 3 gruba ayırarak değerlendirdiklerinde; yaşı büyük olan grubun 25(OH)D3 konsantrasyonlarının, daha genç yaş gruplarına kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu kaydetmişlerdir (103). Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (104). Bu bulgu tam olarak açıklanamasa da, genç yaş alt grubunun ofis işleri gibi güneşe daha az maruz kalan işlerde nispeten yüksek oranda olduğu, oysa daha büyük yaş grubunun önemli fiziksel aktivite içeren mesleklerde daha yüksek oranda olduğu öne sürülmüştür (104). İngiltere'de 1992–2001 yılları arasında gerçekleştirilen Ulusal Diyet ve Beslenme Araştırması da genç yaş grubunda D vitamini yetersizliği prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (105). Literatüre bakıldığında, ileri yaşın, D vitamini eksikliğinin risk faktörleri arasında yer aldığı görülmektedir. Hagenau ve ark., yaş, cinsiyet, cilt pigmentasyonu ve enlem ile ilgili olarak küresel D vitamini seviyelerini değerlendirdikleri, 394 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde; serum 25(OH)D3 düzeylerinin >15 yaş bireylerde, ≤15 yaşındakilere göre, daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu küresel çalışmada, >75 yaş bireylerde 25(OH)D3 düzeylerinde düşüş gözlemlediklerini; bunun azalmış dermal D vitamini üretimine atfettiklerini bildirmişlerdir (106). Mariam ve ark., tip 2 diyabetik 100 kadın gönüllüden oluşan çalışma gruplarında, genç (31-45 yaş) bireylerdeki D vitamini eksikliği oranının (%86), yaşlı (>60 yaş) bireylerdekine (%74) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulmuşlardır. Gruptaki eğitimli kadınların, okuma yazma bilmeyen kadınlara kıyasla, D vitamini eksikliği olma olasılığının da önemli ölçüde daha düşük bulunduğunu bildirmişlerdir. Gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda görülen D vitamini eksikliğinin muhafazakar kültürel uygulamalar, yetersiz beslenme, kozmetik kaygılar nedeniyle azalmış güneş maruziyeti ve kapalı mekanlarda geçirilen sürenin artmasına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (107). Aljack ve ark., %54'ü kadın olan ve yaşları 39-75 arasında değişen 205 tip 2 diyabetik hasta grubunda yaptıkları çalışmada D vitamin düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon saptamıştır (108). Razip ve ark., tip 2 diyabetikler ve sağlıklı gönüllülerde yaptıkları değerlendirmede, D vitamin düzeyi ile yaş arasında korelasyon saptanmamışlardır (109).

Çalışmamızın bu sonucunun, diğer çalışmalardan farklı olmasının, Türkiye'de yaşlanma ile birlikte hekime başvuru sıklığı arttığından, D vitamin eksikliğinin saptanarak etkin tedavi edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca D vitamini düşük olan grup daha genç olmakla birlikte vücut ağırlığı, D vitamini normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Moreira ve ark., 2018 yılında 116 T2DM'li hastadan oluşan çalışma gruplarında, D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) olan hastaların, D vitamini eksikliği olmayan (≥20 ng/ml) hastalara göre daha fazla toplam vücut yağ kütlesine ve daha yüksek gövde yağ yüzdesine sahip olduğunu bildirmişlerdir (110). Obezite, vücut yağının aşırı miktarı olarak tanımlanır ve dünya

çapında önemli bir sağlık sorunudur. Vitamin D eksikliği ile obezite ve obezite ilişkili hastalıklar arasındaki ilişki çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır, ancak nedensel bir ilişkinin varlığı hala belirsizdir. Artan adipozite, özellikle abdominal obezite ve vitamin D konsantrasyonu arasındaki negatif ilişkiye dair birçok olası açıklama vardır; ancak şu ana kadar bu hipotezlerin hiçbiri bu ilişkiyi tam olarak açıklayamamıştır. Bu nedenle, çeşitli mekanizmaların vitamin D ile obezite ve ilgili hastalıklar arasındaki ilişkiyi etkiliyor olması mümkündür. Günümüzde, D vitamininin hacimsel dilüsyonu, D vitamini serum seviyeleri ile VKİ arasındaki negatif ilişkinin en olası nedeni gibi görünmektedir. Obez ve zayıf bireyler, benzer miktarlarda D vitaminine sahip olsa bile, aşırı kilolu kişilerde vitamin D daha büyük bir hacme dağılmakta ve bu da serum konsantrasyonlarını düşürmektedir. 25(OH)D3 ağırlıklı olarak, obezitede artan serum, kas, yağ ve karaciğer kompartmanlarına dağılmaktadır (111). Gözlemsel çalışmalar, insanlarda daha yüksek Ca alımı ve artan D vitamini düzeyinin vücut ağırlığı ve yağ ile ters orantılı olduğunu göstermektedir. Ca ve D vitamininin olası anti-obezite mekanizmaları, adiposit ölümü (apoptoz), adipogenez ve lipid metabolizmasının düzenlenmesini içerir. Diyet Ca içeriğinin ayrıca, dışkı yağ atılımını arttırdığı gösterilmiştir. Ca ve D vitamininin enerji dengesini daha negatif bir duruma kaydırmadaki potansiyel rolü, oldukça ilgi çekici bir araştırma alanıdır (112).

Çalışmamızda, sigara kullanımı açısından 3 gruba ayrılan hastaların D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu tespit ettik. Yapılan posthoc analize göre, hiç sigara kullanmamış olan grupta D vitamini medyan düzeyleri, sigarayı bırakan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Yang ve ark., 24 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizin sonucu olarak, sigara içenlerde dolaşımdaki 25(OH)D3 seviyesinin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu ve bunun, sigaranın PTH düzeyini düşürmesi-cildi yaşlandırması-inflamasyonu uyarması gibi mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Aynı meta-analizin alt grup değerlendirmelerinde, sigara içenlerde dolaşımdaki D vitamini seviyelerinin, farklı yaş gruplarında da sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu ve bunun özellikle 40 yaş altı grupta belirgin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu sonucu, sigaranın dolaşımdaki D vitamini seviyeleri üzerindeki etkisinin yaşla birlikte azaldığı şeklinde yorumlamışlardır (113). Salih ve ark., 155 sağlıklı kontrol ve 155 tip 2 diyabetik hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, sigara içenlerde içmeyenlere göre D vitamini seviyelerinin daha düşük olmakla birlikte, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (114). Sigara içmenin, dolaşımdaki 25(OH)D3 üzerindeki negatif etkisini gösteren çalışmaların yanı sıra, sigaranın dolaşımdaki D vitamini seviyeleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirenler de olmuştur (115). Bununla birlikte, sigara içmenin D vitamini

ve kalsiyum metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerine dair artan kanıtlar bulunmaktadır (116-120). Jääskeläinen ve ark. tarafından yapılan ve 30-79 yaş arasındaki 5714 katılımcının değerlendirildiği bir çalışmanın sonucunda, sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha düşük serum 25(OH)D3 konsantrasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir (121). Hermann ve ark., halen sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha düşük serum 25(OH)D3 seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada düşüş oranı sadece %6,8 olmasına rağmen, D vitamini düzeyi ile günde içilen sigara sayısı arasında negatif korelasyon bulunduğunu saptamışlardır (117). Brot ve ark., diğer değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra değerlendirdiklerinde, sigara içmenin dolaşımdaki D vitamini seviyeleri üzerindeki olumsuz etkilerinin devam ettiğini tespit etmişlerdir (122). Sigara kullanımının D vitamini üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar, örneklem büyüklüğü, D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç alınması (<40 yaş kadınlarda oral kontraseptif, postmenopozal kadınlarda hormon repasman tedavisi, ileri yaşta daha yüksek oranda vitamin takviyesi kullanımı), diyet, fiziksel aktivite, mevsim, bireysel güneş maruziyeti gibi değişkenlerden kaynaklanıyor olabileceğini düşündük. Sigara içmenin, D vitamini düzeyleri üzerindeki kümülatif ve doza bağlı etkileri ile bunun vitamin D-PTH ekseni ile ilişkisi göz önüne alındığında, sigara kullanımındaki artışın, gelecekte osteoporoz veya diğer kardiyovasküler, pulmoner ve immün sistem ilişkili hastalıkların halk sağlığı yükünde önemli bir artışa yol açması muhtemeldir.

Vitamin D'nin immün sistem üzerinde inflamatuvar süreci baskılayıcı etkileri günümüzde iyi bilinmektedir (92). İnflamatuar yanıt, inflamasyon bölgesinden IL-1 ve TNF-α salınmasıyla başlar ve bu; CRP, intrlökin-6 (IL-6), fibrinojen artışı gibi bir dizi değişiklikle sonuçlanır. Bizim çalışmamızda da, bu etkiyi destekleyecek şekilde D vitamin düzeyi düşük olan grupta CRP değerleri, D vitamini normal olan gruptan istatistiksel olarak daha yüksekti. Korelasyon analizinde, D vitamini ile CRP arasında negatif yönde güçlü bir ilişki olduğu görüldü. Çalışmamıza benzer şekilde Zaki ve ark., D vitamini düşük ile D vitamini normal Mısır'lı obez kadınlardan oluşan iki grubu, D vitamini, CRP ve IL-6 düzeyleri açısından karşılaştırdıklarında; D vitamini düşük olanlarda bu iki inflamatuar belirtecin, D vitamini normal olanlardan istatistisel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu ve aralarında negatif yönlü bir korelasyon bulunduğunu saptamışlardır (92). Kanaya ve ark., D vitamini replasmanı sonrası inflamatuvar belirteçler olan CRP ve IL-6 düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir (123). Monositler, makrofajlar ve aktive edilmiş T ve B lenfositleri gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinde VDR'nin varlığı nedeniyle; VDR/vitamin D ile bağışıklık sistemi arasında, bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (124, 125). D vitamininin, T hücrelerinin ve monositlerin proliferatif ve uyarıcı

yeteneğini baskılayarak makrofajlarda IL-6 ve CRP konsantrasyonlarını düşürmenin yanı sıra makrofaj ve monositlerin immünolojik reaksiyonlarını düzenleyerek inflamatuar reaksiyonları baskılayabildiği bilinmektedir. İn vitro olarak D vitamini, monositlerin makrofajlara farklılaşmasını artırabilir, inflamatuar sitokinlerin salınmasını önleyebilir ve sınıf 2 majör histokompatibilite kompleksi moleküllerinin (MHC-II) hücre yüzeyi ekspresyonunu inhibe ederek antijenleri lenfositlere sunma yeteneğini azaltabilir (123). Monositlerin ve lenfositlerin sitokin üretimini engellemesi, vitamin D'nin bağışıklık sistemi ile etkileştiği anahtar mekanizma gibi görünmektedir (126, 127).

D vitamini serum seviyeleri ile lipid profili parametreleri arasındaki ilişki üzerine az sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda, D vitamini düşük olan grup ile D vitamini normal olan grubu lipid profili parametreleri açısından değerlendirdiğimizde, TG değerlerinin D vitamini düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu saptadık. Korelasyon analizinde, D vitamini ile TG düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki olduğunu gözlemledik. VDR polimorfizmi grupları arasında tespit ettiğimiz istatistiksel anlamlı HDL-C farkının, D vitamini grupları arasında bulunmadığını gördük. Jafari ve ark., D vitamini takviyesi alan ve almayan tip 2 diyabetiklerde lipid profil parametrelerini değerlendiren 17 çalışmayı dahil ettikleri meta analizde; D vitamininin serum TC, TG ve LDL düzeylerini iyileştirdiği ancak serum HDL'deki değişikliklerin tatmin edici olmadığını bildirmişlerdir. Alt grup analizlerinde, hastaların başlangıç serum 25(OH)D3 düzeyinin ve alınan D vitamini dozu-kullanma süresi-uygulama yönteminin, D vitamininin lipit belirteçleri üzerindeki tesirini etkilediğini göstermiştir (128). Saedisomeolia ve ark., 108 T2DM tanılı hastada yaptıkları araştırmada, D vitamini düşük grupta TG düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu, HDL-C düzeylerinin iki grup arasında anlamlı fark göstermediğini saptamışlardır. Aynı çalışmada yapılan korelasyon analizinde, serum 25(OH)D ve TG düzeyleri arasında negatif ancak anlamlı olmayan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (129). Ford ve meslektaşları, 8.241 olguda gerçekleştirdikleri NHANES III çalışmasında, serum 25(OH)D ve TG düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki bulmuşlardır. Çalışmalarının başlıca kısıtlılığının, kesitsel tasarım ve tek bir D vitamini ölçümüne dayanıyor olduğunu belirtmişlerdir (130).

HbA1c, önceki 2-3 ayın ortalama kan glukoz konsantrasyonlarının bir göstergesi ve dolayısıyla glukoz homeostazının uzun vadeli bir belirteci olarak kabul edilir. D vitamini düşük olan grupta HbA1c değerleri, D vitamini normal olan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Çalışmamıza benzer şekilde Kostoglou-Athanassiou ve ark., 120 tip 2 diyabetik ile 120 sağlıklı gönüllü gruplarını HbA1c ve D vitamini açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, D vitamini düzeylerinin diyabetiklerde istatistiksel olarak anlamlı daha düşük

olduğunu ve D vitamini ile HbA1c arasında negatif korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (101). Zhao ve ark., T2DM tanılı hastalarda D vitamin düzeyini <20 ng/ml eksiklik olarak kabul ettikleri çalışmalarında, D vitamini düşük olan kadınlarda Hba1c düzeylerinin yüksek olduğunu; ancak erkeklerde D vitamini ile HbA1c arasında anlamlı ilişki bulunmadığını saptamışlardır. Kadın ve erkekler arasındaki bu farkın, hormonlar, fiziksel aktivite ve diğer faktörlerden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmüşlerdir (131). Ghavam ve ark. tarafından yapılan 102 T2DM tanılı olguyla gerçekleştirdikleri çalışmada, serum D vitamini düzeyi ile HbA1C arasında negatif yönlü lineer bir ilişki bulunduğunu; ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (132). Tip 2 diyabetiklerde D vitaminini konu alan bir başka çalışmada, D vitamini takviyesinin, yüksek riskli gruplarda prediyabetten diyabete ilerlemeyi azaltmada yararlı etkiye sahip olduğu ve aşikar diyabeti olan kişilerde glisemik profili (HbA1c) iyileştirdiğini belirtilmiştir (133). Bu bağlamda Yazdchi ve ark., 2 ay boyunca her 2 haftada bir 50.000 IU D vitamini (n = 38) veya plasebo (n = 38) alan gebelik diyabeti olan 76 kadında, serum 25(OH)D3 düzeylerinin arttığını; açlık kan şekeri ve HbA1c'nin önemli ölçüde azaldığını; lipid profili ve CRP'de istatistiksel anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (134). Dadrass ve ark., D vitamini düzeylerinin önemli HbA1c seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiğini; bu sonucun, HbA1c'nin önemli ölçüde azaldığı diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu bildirmişlerdir (135). Wu ve ark., 24 çalışmayı değerlendirdikleri bir meta-analizde, diyabetik hastalarda D vitamin replasmanının, başlangıçta 25(OH)D3 eksikliği olanlar ile VKİ<30kg/m^2 bulunanlarda HbA1c seviyelerinde düşüş ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (136). Vitamin D'nin bu etkilerini, nükleer VDR'ler yoluyla pankreas beta hücresinin salgılama işlevini etkileyerek ve insülin reseptörü ekspresyonunu uyararak doğrudan; inflamatuar süreçler yoluyla ise dolaylı olarak gösterdiği düşünülmektedir (137, 138).

Ürik asit insanlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür. İnsanlar, enzim eksikliği nedeniyle ürik asiti daha çözünür bir bileşik olan allantoine katabolize edemediğinden, serum ürik asit konsantrasyonları diğer memelilerden daha yüksektir (139). İnsanlarda bu yüksek ürik asit seviyesinin, yüksek oksidatif stres varlığında faydalı olduğu kabul edilmektedir (140). Yüksek ürik asit konsantrasyonlarının bu antioksidan etkisinin, çeşitli nörodejeneratif ve nöroinflamatuar hastalıklarda, nöro-korumaya katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (141, 142). Bununla birlikte, son zamanlarda, çok sayıda klinik ve temel araştırma, hiperüriseminin çeşitli bozukluklarla, özellikle de metabolik sendromu içerenlerle yakın ilişkilerini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, ürik asit metabolizması, birçok organdaki inflamatuar ve/veya oksidatif tepkiler açısından iki ucu keskin bir kılıç olabilir; ancak genel olarak zararlı etkileri çoğu durumda faydalarından daha ağır basıyor gibi görünmektedir. Çalışmamızda, D vitamini düzeyi

açısından yaptığımız değerlendirmede, D vitamini normal olan grupta ürik asit düzeyleri, D vitamini düşük olan gruba kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Korelasyon analizinde, D vitamini ile ürik asit seviyeleri arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu görüldü. Isnuwardana ve ark., D vitamini ile ürik asit ilişkisini değerlendirdikleri 32 çalışmayı içeren meta-analizde sonuç olarak, artan serum ürik asit düzeyleri ile 25(OH)D arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunduğunu; ürik asit seviyesindeki her 1 mg/dl artışın, 25(OH)D3'te 0,512 ng/ml'lik artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonucun, hiperüriseminin 1α-hidroksilazı inhibe ederek 25(OH)D3 formunun 25(OH)2D3'e dönüşümünü önleyebilmesi; dolayısıyla 25(OH)D3'ü arttırıp 25(OH)2D3 seviyesini düşürmesi ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Bu meta-analizin bir diğer sonucu da D vitamini eksikliğinin hiperürisemi ile ilişkili olmasıdır (143). Charoenngam ve ark., 7 kesitsel çalışmayı değerlendirdikleri ve D vitamin düzeyi ≥30 ng/ml olanları normal, 20-30 arasında olanları yetersiz, <20 ng/ml olanları eksik olarak tanımladıkları meta-analizde; normal D vitamini düzeyine sahip bireylerle karşılaştırıldığında, hem D vitamini yetersizliği olanlar hem de D vitamini eksikliği olanlarda, serum ürik asit düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunduğunu tespit etmişlerdir (144). Sanchis-Gomar ve ark., pürin metabolizmasında görev alan bir enzim olan ksantin oksidazın inhibitörü olan allopurinol tedavisinin, serum ürik asit seviyelerini azaltabileceği ve ayrıca serum D vitamini seviyesini yükseltebileceğini bildirmişlerdir (145). D vitamini ile ürik asit arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar değerlendirilirken, genetik faktörlerin hem vitamin D hem de serum ürik asit düzeylerini etkileyebileceği; her birinin kendine özgü gen polimorfizmlerine sahip olabileceği dikkate alınmalıdır. Serum ürik asit ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin yönü halen tartışmalıdır. Bu nedenle, iyi tanımlanmış dahil etme ve hariç tutma kriterlerine sahip büyük ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (146)

Çalışmamızda, D vitamin yetersiz olan ile yeterli olan gruplar arasında, AKBÖ parametreleri (24 saat, gündüz, gece, gece düşüş yüzdesi) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Korelasyon analizinde de, D vitamini ile AKBÖ parametre verileri arasında bir ilişki saptayamadık. Moreira ve ark., 116 hipertansif T2DM'li hastadan oluşan çalışma gruplarında, D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) olan hastaların, D vitamini eksikliği olmayan (≥20 ng/ml) hastalara göre, 24 saat ile gündüz SKB'lerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu; dipper ve non-dipper hastalar arasında D vitamin durumu açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir (110). Paula ve ark., D vitamini <20 ng/ml olan, hipertansif tip 2 diyabetik hastaları D vitamini replasmanı ile placebo alanlar şeklinde iki gruba ayırdıklarında; D vitamin replasmanı alanların, kontrol grubuna göre, SKB (24 saat ortalama, gündüz, gece) ve DKB (24 saat ortalama, gece)'lerinin daha düşük saptandığını bildirmişlerdir. Çalışmanın

başında, hastaların sadece %26'sı dipper iken, çalışmanın sonunda D vitamini replasmanı alanların oranının, almayanlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (147). Judd ve ark., düşük 25(OH)D3 konsantrasyonları, beyazlarda daha yüksek kan basıncı ile ilişkilendirmiş; ancak modele yaş eklendiğinde, istatistiksel anlamlılığın devam etmediğini saptamışlardır. Bununla birlikte, SKB'deki yaşa bağlı artisan,dolaşımdaki 25(OH)D3 konsantrasyonu yeterli (80 nmol/L) olan beyaz katılımcılarda, 25(OH)D3 konsantrasyonu eksik (50 nmol/L) olanlara göre %20 daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (148). D vitamininin kan basıncı üzerindeki rolünü değerlendiren insan klinik çalışmalarının çoğu kesitsel analizlerdir (149, 150). Bunların çoğu, D vitamini ile kan basıncı (148, 151, 152) veya mevcut olan hipertansiyon (153, 154) arasında negatif yönlü bir ilişki olduğunu gösteren hayvan çalışması verileriyle tutarlı sonuçlara sahiptir. Buna karşılık, en az 2 kesitsel çalışma, D vitamini ile kan basıncı veya hipertansiyon prevalansı arasında tespit edilebilir bir ilişki olmadığını göstermiştir (155, 156). Bu çelişkili sonuçlar, kesitsel analizlerin geleneksel sınırlamalarına ek olarak, nispeten yüksek 25(OH)D3 konsantrasyonları ve potansiyel ilişkileri gizleyebilecek antihipertansif ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle ortaya çıkmış olabilir (155, 156). Ayrıca çalışmaların çoğu hipertansif gruplarla yapıldığından, D vitamininin normotansif diyabetikler üzerindeki etkilerini değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışma grubumuzu AKBÖ takibine göre dipper ile non-dipper olacak şekilde ikiye ayırarak değerlendirdiğimizde, hastaların %49'unun non-dipper olduğunu tespit ettik. İki grup arasında demografik, klinik ve laboratuar parametreleri arasında bir fark olmadığını; D vitamini ile AKBÖ parametreleri arasında bir ilişki bulunmadığını saptadık. Çalışmamıza benzer şekilde Zhang ve ark., 760 hipertansif hastadan oluşan çalışma grubunda, hastaların %75'inin non-dipper olduğunu; D vitamin düzeylerinin dipper grupta, non-dipperlara göre, daha yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (157). Moreira ve ark., 146 hipertansif tip 2 diyabetik hastada, D vitamini düzeyleri ile AKBÖ parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarıbda, dipper ve non-dipper hastalar arasında D vitamin durumu açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir (110). Demir ve ark., D vitamin eksikliği ile non-dipper hipertansiyon ilişkisini araştırdıkları 80 kişilik hipertansif hasta grubunda, olguların %38'inin non-dipper olduğunu; dipper olanların ortalama 25(OH)D3 düzeyinin, non-dipperlara göre daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (18). Gu ve ark., 60 yaş ve üzerinde 155 hipertansif hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, non-dipper oranının %61 olduğunu; plazma 25(OH)D3 seviyelerinin, dipperlara kıyasla, non-dipperlarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunduğunu saptamışlardır (20). Li ve ark, tip 2 diyabeti olan ve olmayan 830 hipertansif hastayı 4 gruba (dipper HT, non-dipper HT, diyabetik dipper HT,

diyabetik non-dipper HT) ayırarak değerlendirdiklerinde; non-dipper kan basıncı profil prevalansının (%51,32'ye karşı %24,33), diyabetik hipertansiflerde (%51), diyabeti olmayanlara (%24) göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, non-dipper paterne sahip tip 2 diyabetiklerin, diğer üç gruptaki hastalara kıyasla daha yüksek hedef organ hasarı gösterdiğini bildirmişlerdir (158).

Yaşam tarzı değişiklikleri (sigara, hareketsiz yaşam, obezite ve aşırı alkollü içecek, kalori ve sodyum tüketimi), yaş, cinsiyet ve genetik arter basıncını etkileyen faktörlerdir (159). Genetik faktörler, özellikle D vitamini metabolizmasında değişikliklere neden olan polimorfizmler (160, 161), vakaların %30-50'sinde HT gelişimini etkilemektedir (162, 163). VDR gen polimorfizmleri ile D vitamin düzeyinin, T2DM ve kan basıncı regülasyonu üzerinde etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (75, 90). VDR geni Fok I polimorfizmi ile birlikte düşük 25(OH)D3 seviyeleri, artan plazma renin aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (164). FokI CC genotipine sahip olmanın, renin ve anjiyotensin II üretimini artırarak esansiyel hipertansiyon gelişimini teşvik ettiği düşünülmektedir (163, 165). Çalışmamızın diğer amacı, VDR FokI polimorizminin 24 saat kan basıncı ölçümleri üzerindeki etkisini incelemekti. Literatür taramamızda bu ilişkiyi, çalışmamıza benzer popülasyonda (normotansif tip 2 diyabetikler) değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadığı için, sonuçlarımızı esansiyel hipertansiyon tanısı almış bireyleri kapsayan çalışmalarla karşılaştırabildik. Çalışmamıza göre, CT grubunda gündüz ortalama AB ve 24 saat ortalama AB değerleri; TT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. İstatistiksel anlamlılık sınırında kalmakla birlikte gündüz ortalama SKB değerleri de CT polimorfizm grubunda, TT grubuna göre daha yüksekti. Genotip grupları arasında dipper olma ile non-dipper olma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Külah ve ark., 74 hipertansif hastada VDR gen polimorfizmleri ile hedef organ hasarı ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, olguların %64'ünün non-dipper olduğunu; CC olmayan grupta (CT/TT), 25(OH)D3 düzeyleri ile gündüz AKBÖ değerleri ve sabah erken kan basıncı ortalamalarının arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunduğunu tespit etmişlerdir (166). Swapna ve ark., 280 hipertansif ve 200 gönüllü katılımcıdan oluşan çalışma grubunda, VDR geni FokI polimorfizmi ile hipertansiyon riskini değerlendirdiklerinde; CC genotipi ve C alelinin, hipertansiyon geliştirme açısından anlamlı olarak daha yüksek risk altında olduğunu ve bu riskin her iki cinsiyette, pozitif aile öyküsü ve sigara içme alışkanlığı olan vakalarda daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (167). Nunes ve ark., 3140 hipertansif ve 3882 sağlıklı kontrol içeren toplam 6 altı çalışmanın gözden geçirildiği meta-analizde, veri analizi sonuçlarının FokI polimorfizminin HT üzerindeki etkisine işaret ettiğini; homozigotlar (CC) ve heterozigotların (CT), resesif homozigotlara (TT) göre 2,2 kat daha yüksek hipertansiyon

riskine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, T alel varlığının, özellikle Asya ve Güney Asya popülasyonunda, önemli ölçüde daha düşük HT olasılığı ile ilişkili olduğunu; ancak bu sonucun Avrupalılar için anlamlı bulunmadığını belirtmişlerdir (163). FokI polimorfizmi ile yüksek kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptayan çalışmaların yanısıra bunun tersine işaret eden sonuçlar sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur (84). Zhu ve ark., VDR gen polimorfizmleri ile HT ilişkisini değerlendiren 7 çalışmayı dahil ettikleri metanalizde, Fokl polimorfizmi (CC,CT,TT) ve subgruplar (C ve T alleli) ile HT arasında ilişki saptamamışlardır (168). Wang ve ark., kan basıncı açısından ortalama 15 yıl takip ettikleri, 40-84 yaş aralığındaki 1211 normotansif Amerikalı erkek hekimin %57'sinde HT geliştiğini; başlangıç plazma 25(OH)D3 konsantrasyonu daha yüksek olan erkeklerde HT gelişme riskinin daha düşük olduğuna dair kanıtlar bulmuşlardır. Ek olarak, VDR BsmI polimorfizminin bB veya BB genotipinin ve VDR FokI polimorfizminin TT genotipinin artmış HT riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (169). Prasad ve ark., 200 hipertansif ve 200 sağloklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, HT'li hastalarda kontrol deneklerine kıyasla önemli ölçüde azalmış 25(OH)D3 vitamini seviyeleri gözlendiğini; HT'li hastalarda TT genotip frekansının, CC genotip frekansına kıyasla 8,06 kat ayüksek olduğunu tespit etmişlerdir. TT genotipinin, azalmış serum D vitamini seviyeleri ile ilişkili olduğu ve HT'ye yatkınlığa yol açan sistolik ve diyastolik kan basınçlarında önemli ölçüde artışa neden olduğu sonucuna varmışlardır (170). Hasan ve ark., VDR FokI polimorfizmlerine sahip bireylerde, CC genotipinin yüksek SKB gelişiminde rol oynadığı ve C aleli taşıyıcılarında sistolik hipertansiyon gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (171). Cottone ve ark., 71 hipertansif ve 72 kontrol olgusunda, VDR geni polimorfizmleri ile plazma renin aktivitesi ve HT arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada; VDR FokI ve BsmI polimorfizm genotipleri ile HT ve plazma renin aktivitesi arasında ilişki bulamamışlardır (172). Yang ve ark., D vitamini ile ilişkili SNP'ler ile KB arasındaki ilişkiler açısından daha önceki çalışmalarda düşündürücü kanıtlar olmakla birlikte; çalışmalarında bu ilişkilerin ya tekrarlanmadığı ya da anlamlılık düzeyine ulaşmadığını bildirmişlerdir (173).

VDR polimorfizmlerinin genetik dağılımı ve etkilerini değerlendiren diğer çalışmalarla çalışmamızın arasındaki fark, örneklem büyüklüğü, hasta seçimi, hastalık süresi, çalışılan popülasyondaki genetik varyasyonlardan veya çevresel faktörlere maruz kalmaktan kaynaklanıyor olabilir. Bu bağlamda, nedensellik ve diğer ilişkileri daha iyi değerlendirmek için sağlıklı denekler ile yeni tanı konan tip 2 diyabetik hastalar veya bozulmuş glukoz toleransı olanların D vitamini durumu, genetik polimorfizmi ve bunların metabolik parametrelerle ilişkisi incelenmelidir.

Çalışma sonuçlarımız yorumlanırken bazı kısıtlılıkların göz önüne alınması gerekmektedir. İlk olarak, her ne kadar çalışmamız planlanırken istatistiki güç analizi yapılmış ve olgu sayılarımız buna göre belirlenmiş olsa da, çalışmamıza aldığımız hasta sayısı, genel tip 2 diyabetik hasta popülasyonu düşünüldüğünde görece küçüktür; bu durum istatistiki değerlendirmelerimizin sonuçlarını etkilemiş olabilir. İkincisi, hasta grubumuz, hipertansiyon, aşikar KVH, kronik böbrek hastalığı gibi kronik hastalıkları olmayan hastalardan oluşmaktaydı, bu durum çalışma sonuçlarımız değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Son olarak, gözlemlerimiz yalnızca kesitsel bir çalışma bağlamında elde edilen veriler olup doğal olarak fiziksel aktivite, iş stresi, hafta sonu etkisi gibi gündüz KB derecesini etkileyen önemli ortak değişkenler değerlendirilmemiştir.

Çalışma sonuçlarımız, çoğunluğu kadınlardan oluşan, yaş ortalamaları 53 yıl olan, hipertansiyon ve bilinen kardiyovasküler hastalıkları bulunmayan hastalarımızın yaklaşık yarısının non-dipper özelikte olduğunu, hastalarımızın VDR geni FokI polimorfizminin D vitamini düzeylerini ve dipper/nondipper olma durumunu etkilemediğini saptadık. Bununla birlikte, grubun yarısından fazlasında D vitamini düşüktü (<20 ng/ml). D vitamini düşük olanlar ile D vitamini normal olanlar arasında bazı demografik ve laboratuar parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark ve korelasyonlar bulunduğunu tespit ettik. Ayrıca, VDR geni FokI polimorfizmi ile bazı ambulatuar kan basıncı parametreleri arasında bir ilişki olduğunu belirledik. Sonuçlarımız, bizim hasta grubumuzda VDR geni FokI polimorfizmi ile serum D vitamini düzeyleri ve dipper/nondipper olma durumu arasında bir ilişki bulunmadığını; bununla birlikte VDR geni FokI polimorfizmi ile kan basıncı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmekle birlikte bu konuda kesin bir yargıda bulunabilmek için farklı etnik popülasyonlarda ve daha geniş sayılarda olguları içeren ve aşağıdaki konulara değinen çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz:

- Hipertansiyon gelişmesini önlemek için VDR geni FokI polimorfizmi olan bireylerde erken kan basıncı takip ihtiyacının belirlenmesi.

- VDR geni FokI polimorfizmi olan bireylerde hipertansiyon gelişimini geciktirmek ve riski azaltmak için D vitamini takviyesinin etkinliğinin belirlenmesi.

- Kan basıncının normal aralıkta sürdürülebilmesi için gerekli olan D vitamini değerinin ve replasman gerektiren düzeyinin belirlenmesi.

SONUÇLAR

Tip 2 Diabetes Mellitus, tüm dünyada giderek artan prevalansı ve yüksek maliyeti ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. T2DM, çok sayıda komplikasyona neden olan, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaların üçte ikisinde, tip 2 diyabete arteriyel hipertansiyon eşlik etmektedir. Hipertansiyon, bu hastalarda hem mikro hem de makrovasküler komplikasyon insidansını arttırırken, bu iki ana risk faktörünün bir arada bulunması, normotansif ve diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalık riskinin dört kat artmasına yol açmaktadır. Kan basıncı düzenlenmesinde renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin önemi ve D vitamininin renin aktivitesindeki negatif düzenleyici rolü göz önüne alındığında, VDR geni polimorfizmlerinin ve serum D vitamini düzeylerinin kan basıncı artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Diyabet ve hipertansiyona bağlı ölüm ve komplikasyonları azaltmak için birçok çalışma yapılmış ve bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Biz de çalışmamızda, normotansif diyabetiklerde VDR genindeki FokI polimorfizmi ile serum 25(OH)D3 düzeyleri ve 24 saatlik KB izlem parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçları, daha önce farklı hasta grupları ile yapılmış olan çalışmalarla karşılaştırdığımızda, farklı sonuçlar elde edildiğini tespit ettik. D vitamini düzeyi, 24 saat ambulatuar kan basıncı ölçümleri tekrarlanabilir ve ucuz yöntemlerdir. VDR genindeki fonksiyonel polimorfizm olarak kabul edilen FokI genotipleri/alelleri ile D vitamini düzeyi ve tip 2 diyabetiklerde kan basıncı değişiklikleri arasındaki ilişkiler farklı etnik kökenli, daha büyük, D vitamini düzeyi ve ambulatuar kan basıncı ölçümlerini etkileyebilecek risk faktörleri açısından dengeli dağılan çalışma gruplarında incelenebilir. Bu sayede VDR geni FokI polimorfizmi ile D vitamini düzeyi ve ambulatuar kan basıncı ölçümlerini arasındaki ilişkinin ve buna etki eden diğer faktörlerin daha net bir biçimde ortaya konabileceği kanaatindeyiz. Bununla birlikte çalışmamızda elde ettiğmiz sonuçlar:

1- Yaş ortalaması 53 yıl, %53'ü kadın olan çalışma grubunda VDR geni FokI polimorfizmi genotip dağılımı CC %41, CT %47 ve TT %12 olarak bulundu.

2- Polimorfizm genotip grupları arasında D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmakla birlikte post-hoc analizde ikili gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

3- TT genotip grubunda HDL-C değerleri, CT genotip grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0,040).

4- CT genotip grubunda 24 saat ortalama arter basıncı değerleri, TT genotip grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p:0,043).

5- CT genotip grubunda gündüz ortalama arter basıncı değerleri, TT genotip grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,015).

6- CT genotip grubunda gündüz ortalama sistolik basıncı değerleri, TT genotip grubuna göre istatistiksel olarak anlamlık sınırında yüksek tespit edildi (p:0,057).

7- Hastaların %54'ünde D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında bulundu.

8- Hiç sigara hiç içmemiş olan grupta D vitamini medyan düzeyleri, sigarayı bırakan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,022).

9- D vitamini düşük olan grubun yaş ortalaması, D vitamini normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p:0,007). D vitamini ile yaş arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r:0,253; p:0,001).

10- D vitamini düşük olan grubun vücut ağırlığı ortalaması, D vitamini normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,037).

11- D vitamini düşük olan grubun TG değerleri, D vitamini normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,045). D vitamini ile TG arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r:-0,337; p:0,001).

12- D vitamini düşük olan grubun HbA1c değerleri, D vitamini normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,023). D vitamini ile HbA1c arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r:-0,315; p:0,003).

13- D vitamini düşük olan grubun CRP değerleri, D vitamini normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,007). D vitamini ile CRP arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r:-0,349; p:0,001).

14- D vitamini normal olan grubun ürik asit değerleri, D vitamini düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,031). D vitamini ile ürik asit arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r:0,344; p:0,001).

15- D vitamini düşük olan ile yeterli olan gruplar arasında, AKBÖ parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

16- Hastaların %49'unun non-dipper olduğu tespit edildi. İki grup arasında demografik, klinik ve laboratuar parametreleri açısından bir fark bulunmadı.

ÖZET

Diyabetes mellitus, önemli morbidite/mortalite oranına sahip küresel bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetik hastaların %50-80'inden fazlasında hipertansiyonun eşlik ettiği; sıklıkla kan basıncında sirkadiyen değişiklikler görüldüğü bilinmektedir. Vitamin D'nin, renin anjiotensin aldosteron sistemi, oksidatif stres ve endotel üzerindeki etkileri aracılığıyla kan basıncını düşürdüğü; D vitamini seviyesinin, normotansif ve hipertansif deneklerde kan basıncı ile negatif ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Vitamin D reseptör geni FokI polimorfizminin farklı bir protein üretimi ile sonuçlandığı; bunun da D vitamininin düzeyini, işlevini ve plazmada renin düzeyini değiştirerek kan basıncını etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı, FokI polimorfizmi ile D vitamini düzeyi ve ambulatuar kan basıncı ölçüm parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemekti. Bu nedenle, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye poliklinikleri ve servisinde, Ekim 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında normotansif tip 2 diyabet tanıları ile takipli hasta grubumuzda, Vitamin D reseptör genindeki FokI polimorfizmi ile serum 25(OH)D3 düzeyleri ve 24 saatlik kan basıncı izlemi parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, FokI polimorfizmi ile serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. CT genotip grubunda 24 saat ortalama arter basıncı, gündüz ortalama arter basıncı ve gündüz ortalama sistolik kan basıncı, TT grubuna göre daha yüksek bulundu. Polimorfizm genotipleri ve D vitamini düzeyleri ile dipper/non-dipper olma durumu arasında bir ilişki bulmadık. Literatüre bakıldığında, farklı hasta grupları ile yapılmış çalışmalarla farklı sonuçlar elde edildiğini gözlemledik ancak normotansif diyabetik hasta grubunda yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Yapılan çalışmalarda, tasarım ve etnisite açısından heterojenite varlığı sonuçlardaki farklılıkların nedeni olabilir. Bu nedenle, FokI polimorfizmi ile D vitamini düzeyi ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi araştıran daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: VDR geni FokI polimorfizmi, vitamin D, ambulatuar kan basıncı, diabetes mellitus

THE RELATIONSHIP OF VITAMIN D RECEPTOR GENE FOKI (RS10735810) POLYMORPHISM WITH SERUM 25 OH VITAMIN D LEVELS AND 24 HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING PARAMETERS IN TYPE 2 DIABETICS

SUMMARY

Diabetes mellitus is a global public health problem with significant morbidity/mortality ratio. It is known that circadian changes in blood pressure are frequently seen and hypertension accompanies more than 50-80% of diabetic patients. Vitamin D lowers blood pressure through its effects on the renin angiotensin aldosterone system, oxidative stress, and endothelium. Various studies have shown that vitamin D levels are negatively correlated with blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. That the vitamin D receptor gene FokI polymorphism results in the production of a different protein; this is thought to affect blood pressure by changing the level and function of vitamin D and the level of renin in the plasma.

The aim of our study was to examine the relationship of FokI polymorphism with vitamin D level and ambulatory blood pressure measurement parameters. Therefore, in our study, FokI polymorphism genotypes, serum 25(OH)D3 levels, and 24-hour blood pressure monitoring parameters were evaluated in our patient group with normotensive T2DM, who were followed up in our Department of IM clinics between October'21 and November'22.

As a result of the statistical analysis, we did not find a significant relationship between the FokI polymorphism in the vitamin D receptor gene and serum vitamin D levels. In the CT genotype group, 24-hour arterial pressure, daytime arterial pressure and daytime systolic blood pressure were found to be higher than in the TT group. We did not find a relationship of polymorphism genotypes with vitamin D levels and dipper/non-dipper status. When we look at the literature, we observed that different results were obtained in studies conducted with different patient groups, but we couldn't find a study conducted in the normotensive diabetic patient group. The existence of heterogeneity in terms of design and ethnicity in the studies may be the reason for the differences in the results. Therefore, we believe that there is a need for more comprehensive studies investigating the relationship between FokI polymorphism, vitamin D level and blood pressure.

Keywords: VDR gene FokI polymorphism, vitamin D, ambulatory blood pressure, diabetes mellitus

KAYNAKLAR

1. Yalçın M, Yetkin İ. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarinin tani, tedavi ve izlem kilavuzu-2022.

2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87(1):4-14.

3. Idf Diabetes Atlas https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/ 2021.

4. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Int J Mol Sci 2020;21(17):6275.

5. Rafiq S, Jeppesen PB. Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Nutrients 2018;10(9):1182.

6. Gao Y, Zheng T, Ran X, Ren Y, Chen T, Zhong L, et al. Vitamin D and Incidence of Prediabetes or Type 2 Diabetes: A Four-Year Follow-Up Community-Based Study. Dis Markers 2018;2018:1926308.

7. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. J Steroid Biochem Mol Biol 2017;173:280-5.

8. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2011;65(9):1005-15.

9. Orkaby AR, Djousse L, Manson JE. Vitamin D supplements and prevention of cardiovascular disease. Curr Opin Cardiol 2019;34(6):700.

10. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metabol 2011;96(7):1931-42.

11. Tao S, Yuan Q, Mao L, Chen FL, Ji F, Cui ZH. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. Oncotarget 2017;8(40):67605-13.

12. Tukaj C. [Adequate level of vitamin D is essential for maintaining good health]. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2008;62:502-10.

13. SEL SK, KASAP H. Osteoporoz ve ilişkili genler: vdr, esr ve col1a1. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2011;20(4):246-69.

14. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene 2004;338(2):143-56.

15. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? Arch Biochem Biophysics 2012;523(1):123-33.

16. Yu F, Cui LL, Li X, Wang CJ, Ba Y, Wang L, et al. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr 2016;25(3):614-24.

17. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Mediavilla-García JD. Association between non-dipper hypertension and vitamin D deficiency in women with systemic lupus erythematosus. Clin Experiment Rheumatol 2018;37(2):286-92.

18. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and nondipper hypertension. Clin Experiment Hypertens 2013;35(1):45-9.

19. Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. Int J Mol Sci 2020;21(18):6483.

20. Gu JW, Liu JH, Xiao HN, Yang YF, Dong WJ, Zhang QB, et al. Relationship between plasma levels of 25-hydroxyvitamin D and arterial stiffness in elderly Chinese with non-dipper hypertension: An observational study. Medicine (Baltimore) 2020;99(7):e19200.

21. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clinica Chimica Acta 2006;371(1):1-12.

22. Bagheri-Hosseinabadi Z, Imani D, Yousefi H, Abbasifard M. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis. Clinical Rheumatol 2020;39(12):3555-69.

23. Liu Y, Guo X, Huang S-Y, Gong L, Cui J-H, Shen H-W, et al. Evaluation of association studies and a systematic review and meta-analysis of VDR polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk. Medicine.2021;100(28).

24. T.C. Sağlık Bakanlığı THSKA, yayın no:816. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. ekim 2014.

25. Turan E, Kulaksızoğlu M. Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(ek sayı):86-94.

26. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67(12):359-61.

27. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. Endocrine Connect 2018;7(1):R38-R46.

28. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature Rev Dis Primers 2015;1(1):1-22.

29. Committee ADAPP. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. Diabetes Care 2022;45(1):8-16.

30. Care D. Care in Diabetes 2022. Diabetes Care. 2022;45:S17.

31. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. Hindawi; 2018.

32. World Health O. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019 2019.

33. Aikaeli F, Njim T, Gissing S, Moyo F, Alam U, Mfinanga SG, et al. Prevalence of microvascular and macrovascular complications of diabetes in newly diagnosed type 2 diabetes in low-and-middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. PLOS Global Public Health 2022;2(6):e0000599.

34. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna J Med 2020;10(04):174-88.

35. Çolak R. Tip 2 Diabetes Mellitus tedavisinde inkretinler. J Exper Clin Med 2012;29(1):30-8.

36. Sönmez H, Gürler İ, Kadir B, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Özet Kitabı. 2017.

37. Tamer K. Sporda Fiziksel Fizyolojik Performansın Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi, Bağırgan Yayınevi, 2. Baskı, Ankara, s. 2000;155.

38. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. Expert Rev Cardiovasc Therap 2018;16(12):879-87.

39. Joyner MJ, Limberg JK. Blood pressure regulation: every adaptation is an integration? Euro J App Physiol 2014;114:445-50.

40. Charkoudian N, Wallin B. Sympathetic neural activity to the cardiovascular system: integrator of systemic physiology and interindividual characteristics. Comprehensive Physiol 2011;4(2):827-50.

41. Çiçek Z, Akillioğlu K, Dogan A. Lokal ve Sistemik Renin Anjiyotensin Sistemi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2019;28(4):259-69.

42. Joho S. Muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular disease. Clin Assessment Autonomic Nervous System. 2017:31-46.

43. Raven PB, Chapleau MW. Blood pressure regulation XI: overview and future research directions. Euro J App Physiol 2014;114:579-86.

44. Alpsoy S, Dogan B, Ozkaramanli Gur D, Akyüz A, Fidan Ç, Guzel S, et al. Assessment of salusin alpha and salusin beta levels in patients with newly diagnosed dipper and non-dipper hypertension. Clin Experiment Hypertens 2021;43(1):42-8.

45. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. Yonsei Med J 2002;43(3):320-8.

46. Chotruangnapa C, Tansakun T, Roubsanthisuk W. Clinical risk factors and predictive score for the non-dipper profile in hypertensive patients: a case-control study. Clin Hypertens 2021;27:1-11.

47. Gavriilaki M, Anyfanti P, Nikolaidou B, Lazaridis A, Gavriilaki E, Douma S, et al. Nighttime dipping status and risk of cardiovascular events in patients with untreated hypertension: a systematic review and meta-analysis. Clin Hypertens 2020;22(11):1951-9.

48. Eguchi K. Ambulatory blood pressure monitoring in diabetes and obesity-a review. Int J Hypertens. 2011;2011:954757. doi: 10.4061/2011/954757.

49. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart J 2018;39(33):3021-104.

50. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Arterial Hypertension 2013;17(2):69-168.

51. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu 2019. Turk Kardiyol Dern Ars 2019;47(6):535-46.

52. Börekçi NÖ. D Vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler. The Journal of Turkish Family Physician 2019;10(1):35-42.

53. Çimen MBY, Çimen ÖB. Obezite ve D vitamini. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2016;9(2):102-12.

54. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1689-96.

55. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. Dermatologic therapy. 2010;23(1):2-12.

56. Bikle Daniel D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. Chemistry Biology 2014;21(3):319-29.

57. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. Diabetologia 2005;48(7):1247-57.

58. Tellioğlu A, Başaran S. Güncel bilgiler ışığında vitamin D. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2013;22(2):259-71.

59. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatr Neonatol 2019;60(3):237-44.

60. Özkan B, Döneray H. vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54(2):99-119.

61. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(5):1535-41.

62. Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin d. ISRN Nephrol 2013;2013:898125.

63. Li YC. Vitamin D regulation of the renin–angiotensin system. J Cell Biochem 2003;88(2):327-31.

64. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. Metabolism 2012;61(4):450-8.

65. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. Nutrients 2019;11(4):794.

66. Palomer X, González-Clemente J, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obesity Metabolism 2008;10(3):185-97.

67. Issa CM. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment. 2017:193-205.

68. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D deficiency. StatPearls Publishing; 2022.

69. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol 2014;144:138-45.

70. Alpdemir M, Alpdemir MF. Meta Analysis Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. Int J Med Biochem 2019;2(3):118-31.

71. Taşkıran B, Cansu GB. Güneydoğu Bölgesinde erişkinlerde D vitamini eksikliği/vitamin D deficiency in adult residents of Southern Turkey. Osmangazi Tıp Dergisi 2016;39(1):13-20.

72. Türkiye, ve E, Metabolizma, Derneği. Osteoporoz ve Metabolık Kemık Hastalıkları Tanı ve Tedavı Kılavuzu 2022. 2022.

73. Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. Calcified Tissue Int 2020;106(1):14-29.

74. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos G-S, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and obesity: current evidence and controversies. Current Obesity Rep 2021;10(2):162-80.

75. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Euro J Clin Nutr 2020;74(11):1498-513.

76. DeLuca HF, Zierold C. Mechanisms and functions of vitamin D. Nutrion Rev 1998;56(1):4-10.

77. Yang L, Wu L, Fan Y, Ma J. Associations Among Four Polymorphisms (BsmI, FokI, TaqI and ApaI) of Vitamin D Receptor Gene and End-stage Renal Disease: A Meta-Analysis. Arch Med Res 2015;46(1):1-7.

78. Nejentsev S, Godfrey L, Snook H, Rance H, Nutland S, Walker NM, et al. Comparative high-resolution analysis of linkage disequilibrium and tag single nucleotide

polymorphisms between populations in the vitamin D receptor gene. Human Molecul Genet 2004;13(15):1633-9.

79. Hatmal MmM, Abderrahman SM, Nimer W, Al-Eisawi Z, Al-Ameer HJ, Al-Hatamleh MA, et al. Artificial neural networks model for predicting type 2 diabetes mellitus based on VDR gene FokI polymorphism, lipid profile and demographic data. Biology 2020;9(8):222.

80. Li L, Wu B, Liu J-Y, Yang L-B. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. Arch Med Res 2013;44(3):235-41.

81. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. Epidemiologic Rev 2000;22(2):203-17.

82. Wang Q, Xi B, Reilly KH, Liu M, Fu M. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (Fok I, Apa I, Bsm I, Taq I) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus. Mol Biol Rep 2012;39:9405-14.

83. Chiu KC, Chuang L-M, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. BMC Medical Genetics 2001;2:1-8.

84. Awasthi R, Manger PT, Khare RK. Fok I and Bsm I gene polymorphism of vitamin D receptor and essential hypertension: a mechanistic link. Clin Hypertens 2023;29(1):5.

85. Li H, Miao H, Lu Y, Geng H, Jiang X. Association between DNA polymorphism of human vitamin D receptor gene and type 2 diabetes mellitus. China J Mod Med 2005;15:989-92.

86. Angel B, Lera L, Márquez C, Albala C. The association of VDR polymorphisms and type 2 diabetes in older people living in community in Santiago de Chile. Nutrion Diabetes 2018;8(1):31.

87. Bhanushali AA, Lajpal N, Kulkarni SS, Chavan SS, Bagadi SS, Das BR. Frequency of fokI and taqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. Indian J Human Genet 2009;15(3):108.

88. Raflis R, Yuwono HS, Yanwirasti Y, Decroli E. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism FokI and 25-Hydroxy Vitamin D Levels among Indonesian Diabetic Foot Patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2020;8(A):846-51.

89. Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, Suga H, Mimura T, Kimura Y, et al. Interactions between Serum Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Gene Fok I Polymorphisms for Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. PLoS One 2012;7(12):e51171.

90. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. Gene 2014;542(2):129-33.

91. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Cohen Tervaert JW, Hupperts R, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. Autoimmun Rev 2009;8(7):621-6.

92. Ogunkolade B-W, Boucher BJ, Prahl JM, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K, et al. Vitamin D Receptor (VDR) mRNA and VDR Protein Levels in Relation to Vitamin D Status, Insulin Secretory Capacity, and VDR Genotype in Bangladeshi Asians. Diabetes 2002;51(7):2294-300.

93. Zaki M, Kamal S, Basha WA, Youness E, Ezzat W, El-Bassyouni H, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism (VDR) with vitamin D deficiency, metabolic and inflammatory markers in Egyptian obese women. Genes Dis 2017;4(3):176-82.

94. Filus A, Trzmiel A, Kuliczkowska-Płaksej J, Tworowska U, Jędrzejuk D, Milewicz A, et al. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. The aging male. 2008;11(3):134-9.

95. Abdeltif E, Charoute H, Barakat H, Rouba H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D status and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Moroccans patients. Int J Sci Res Publications 2014;4(8):1-8.

96. Mackawy AM, Badawi ME. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients. Meta Gene 2014;2:540-56.

97. Gendy HIE, Sadik NA, Helmy MY, Rashed LA. Vitamin D receptor gene polymorphisms and 25(OH) vitamin D: Lack of association to glycemic control and metabolic parameters in type 2 diabetic Egyptian patients. J ClinTranslational Endocrinol 2019;15:25-9.

98. Bayani MA, Akbari R, Banasaz B, Saeedi F. Status of Vitamin-D in diabetic patients. Caspian J Intern Med 2014;5(1):40-2.

99. Dhas Y, Banerjee J, Damle G, Mishra N. Association of vitamin D deficiency with insulin resistance in middle-aged type 2 diabetics. Clinica Chimica Acta 2019;492:95-101.

100. Calvo-Romero JM, Ramiro-Lozano JM. Vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus. J Investigative Med 2015;63(8):921-3.

101. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. Therapeut Adv Endocrinol Metabol 2013;4(4):122-8.

102. Alhumaidi M, Adnan A, Dewish M. Vitamin D deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus in southern region of Saudi Arabia. Maedica 2013;8(3):231.

103. Rhee SY, Hwang YC, Chung HY, Woo JT. Vitamin D and diabetes in Koreans: analyses based on the Fourth Korea National Health and Nutrion Examination Survey (KNHANES), 2008-2009. Diabet Med 2012;29(8):1003-10.

104. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, et al. Vitamin D insufficiency in Korea—a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrion Examination Survey (KNHANES) 2008. J Clin Endocrinol Metabol 2011;96(3):643-51.

105. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. Nutrion reviews. 2008;66(2):153-64.

106. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. Osteoporosis Int 2009;20(1):133-40.

107. Mariam W, Garg S, Singh MM, Koner BC, Anuradha S, Basu S. Vitamin D status, determinants and relationship with biochemical profile in women with Type 2 Diabetes Mellitus in Delhi, India. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Res Rev 2019;13(2):1517-21.

108. Aljack HA, Abdalla MK, Idris OF, Ismail AM. Vitamin D deficiency increases risk of nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetes mellitus patients. J Res Med Sci 2019;24:47.

109. Razip NNM, Gopalsamy B, Abdul Mutalib MS, Chang SK, Abdullah MMJA, Azlan A, et al. Correlation between Levels of Vitamins D3 and E in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study in Serdang, Selangor, Malaysia. Nutrients 2021;13(7):2288.

110. Moreira JSR, de Paula TP, Sperb LF, Miller MEP, Azevedo MJ, Viana LV. Association of plasma vitamin D status with lifestyle patterns and ambulatory blood pressure monitoring parameters in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Res Clin Pract 2018;139:139-46.

111. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D deficiency: consequence or cause of obesity? Medicina 2019;55(9):541.

112. Song Q, Sergeev IN. Calcium and vitamin D in obesity. Nutr Res Rev 2012;25(1):130-41.

113. Yang L, Zhao H, Liu K, Wang Y, Liu Q, Sun T, et al. Smoking behavior and circulating vitamin D levels in adults: A meta-analysis. Food Sci Nutr 2021;9(10):5820-32.

114. Salih YA, Rasool MT, Ahmed IH, Mohammed AA. Impact of vitamin D level on glycemic control in diabetes mellitus type 2 in Duhok. Ann Med Surg 2021;64:102208.

115. Stürmer M, Šebeková K, Fazeli G, Bahner U, Stäb F, Heidland A. 25-hydroxyvitamin d and advanced glycation endproducts in healthy and hypertensive subjects: are there interactions? J Renal Nutr 2015;25(2):209-16.

116. Cuomo A, Maina G, Bolognesi S, Rosso G, Beccarini Crescenzi B, Zanobini F, et al. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in a sample of 290 inpatients with mental illness. Frontiers Psychiatr 2019;10:167.

117. Hermann A, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekilde L. Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. J Bone Mineral Res 2000;15(4):780-7.

118. Kim SH, Oh JE, Song DW, Cho CY, Hong SH, Cho YJ, et al. The factors associated with Vitamin D deficiency in community dwelling elderly in Korea. Nutr Res Pract 2018;12(5):387-95.

119. Cutillas-Marco E, Fuertes-Prosper A, Grant WB, Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D deficiency in S outh E urope: effect of smoking and aging. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2012;28(3):159-61.

120. Richard A, Rohrmann S, Quack Lötscher KC. Prevalence of vitamin D deficiency and its associations with skin color in pregnant women in the first trimester in a sample from Switzerland. Nutrients 2017;9(3):260.

121. Jääskeläinen T, Knekt P, Marniemi J, Sares-Jäske L, Männistö S, Heliövaara M, et al. Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. Euro J Nutr 2013;52:513-25.

122. Brot C, Rye Jørgensen N, Helmer Sørensen O. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. Euro J Clin Nutr 1999;53(12):920-6.

123. Kanaya N, Sarumaha HG, Nuraqilla SZ, Keren G, Tjahyanto T. Role of Vitamin D on IL-6 In Type 2 Diabetes Mellitus: Literature Review. Eduvest J Universal Studies 2022;2(2):357-64.

124. Matheu V, Bäck O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D–induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: Enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 2003;112(3):585-92.

125. O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. J Clin Investigat 2002;109(8):1091-9.

126. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. J Cell Biochem 2003;89(5):922-32.

127. Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1α, 25 (OH) 2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. Pediatric Res 2002;52(1):12-8.

128. Jafari T, Fallah AA, Barani A. Effects of vitamin D on serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr 2016;35(6):1259-68.

129. Saedisomeolia A, Taheri E, Djalali M, Moghadam AM, Qorbani M. Association between serum level of vitamin D and lipid profiles in type 2 diabetic patients in Iran. J Diabetes Metabol Disord 2014;13:1-5.

130. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. Diabetes Care 2005;28(5):1228-30.

131. Zhao H, Zhen Y, Wang Z, Qi L, Li Y, Ren L, et al. The Relationship Between Vitamin D Deficiency and Glycated Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes 2020;13:3899-907.

132. Ghavam S, Ahmadi MRH, Panah AD, Kazeminezhad B. Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. J Family Med Primary Care 2018;7(6):1314.

133. Das G. Vitamin D and type 2 diabetes. Practical Diabetes 2017;34(1):19-24b.

134. Yazdchi R, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M, Sahhaf F. Effects of vitamin D supplementation on metabolic indices and hs-CRP levels in gestational diabetes mellitus patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Nutr Res Pract 2016;10(3):328-35.

135. Dadrass A, Mohamadzadeh Salamat K, Hamidi K, Azizbeigi K. Anti-inflammatory effects of vitamin D and resistance training in men with type 2 diabetes mellitus and vitamin D deficiency: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. J Diabetes & Metabol Disord 2019;18:323-31.

136. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. Metabolism 2017;73:67-76.

137. Forouhi NG, Luan Ja, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. Diabetes 2008;57(10):2619-25.

138. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Nutrion 2008;24(3):279-85.

139. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. J Physiol 2004;555(3):589-606.

140. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proceed Nat Acad Sci 1981;78(11):6858-62.

141. Davis J, Grandinetti A, Waslien C, Ross G, White L, Morens D. Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. Am J Epidemiol 1996;144(5):480-4.

142. Paganoni S, Zhang M, Quiroz Zárate A, Jaffa M, Yu H, Cudkowicz ME, et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 2012;259:1923-8.

143. Isnuwardana R, Bijukchhe S, Thadanipon K, Ingsathit A, Thakkinstian A. Association between vitamin D and uric acid in adults: a systematic review and meta-analysis. Hormone Metabol Res 2020;52(10):732-41.

144. Charoenngam N, Ponvilawan B, Ungprasert P. Vitamin D insufficiency and deficiency are associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. Mod Rheumatol 2020;30(2):385-90.

145. Sanchis-Gomar F, Salvagno GL, Lippi G. Inhibition of xanthine oxidase and exercise on serum uric acid, 25 (OH) D3, and calcium concentrations. Clin Lab 2014;60(8):1409-11.

146. Copur S, Demiray A, Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? Euro J Intern Med 2022;103:4-12.

147. de Paula TP, Moreira JSR, Sperb LF, Muller MEP, Steemburgo T, Viana LV. Efficacy of single-dose cholecalciferol in the blood pressure of patients with type 2 diabetes, hypertension and hypovitaminoses D. Sci Rep 2020;10(1):19611.

148. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PW, Tangpricha V. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrion Examination Survey. Am J Clin Nutr 2008;87(1):136-41.

149. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. Hypertension 2010;56(5):774-9.

150. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. Nat Rev Cardiol 2009;6(10):621.

151. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrion Examination Survey. Am J Hypertens 2007;20(7):713-9.

152. Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. Diabetes 2008;57(2):298-305.

153. Hintzpeter B, Mensink G, Thierfelder W, Müller M, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. Euro J Clin Nutr 2008;62(9):1079-89.

154. Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, Orsini N, Håkansson N, Ärnlöv J, et al. Confirmed hypertension and plasma 25 (OH) D concentrations amongst elderly men. J Intern Med 2011;269(2):211-8.

155. Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. Diabetes Care 2007;30(6):1549-55.

156. Snijder M, Lips P, Seidell J, Visser M, Deeg D, Dekker J, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. J Intern Med 2007;261(6):558-65.

157. Zhang M, Xu X, Liu H, Li H, Zhang J, Gao M. Nocturnal diastolic blood pressure decline is associated with higher 25-hydroxyvitamin D level and standing plasma renin activity in a hypertensive population. Clin Experiment Hypertens 2017;39(8):685-90.

158. Li S, Wang X, Zhao L, Chen M, Long J, Cheng W, et al. The characteristics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and its relationship with cardiovascular target organ damage in Chinese Han patients with concomitant type 2 diabetes and hypertension. Blood Pressure Monitoring 2019;24(4):167-73.

159. de Almeida MMS, Guimarães RA, Jardim PCBV, Sousa ALL, de Souza MM. Association between arterial hypertension and Nutrional status in adolescents from Goiânia, Goiás, Brazil. PloS one 2017;12(12):e0188782.

160. Bosu WK, Reilly ST, Aheto JMK, Zucchelli E. Hypertension in older adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. PloS one 2019;14(4):e0214934.

161. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. Clin Hypertens 2018;24:9.

162. Butler MG. Genetics of hypertension. Current status. J Med Liban 2010;58(3):175-8.

163. Nunes IFOC, Cavalcante AACM, Alencar MVOB, Carvalho MDF, Sarmento JLR, Teixeira NSCCA, et al. Meta-Analysis of the Association Between the rs228570 Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Arterial Hypertension Risk. Adv Nutr 2020;11(5):1211-20.

164. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. Int J Mol Sci 2018;19(2):455.

165. Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK, Thompson PD, Hsieh J-C, Zitzer H, et al. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. Mol Endocrinol 2000;14(3):401-20.

166. Kulah E, Dursun A, Acikgoz S, Can M, Kargi S, Ilikhan S, et al. The relationship of target organ damage and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with vitamin D receptor gene fok-I polymorphism in essential hypertension. Kidney Blood Press Res 2006;29(6):344-50.

167. Swapna N, Vamsi UM, Usha G, Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. Indian J Hum Genet 2011;17(3):201-6.

168. Zhu Y, Li Z, Ding N, Yi H. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to hypertension: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2019;23(20):9066-74.

169. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. Euro J Nutr 2013;52:1771-9.

170. Prasad M, Rajarajeswari D, Aruna P, Ramalingam K, Viswakumar R, Fathima N, et al. Status of vitamin D receptor gene polymorphism and 25-hydroxy vitamin D deficiency with essential hypertension. Indian J Clin Biochem 2022;37(3):335-41.

171. Hasan HA, Ra'ed OA, Muda WAMBW, Mohamed HJBJ, Samsudin AR. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome and its components among adult Arabs from the United Arab Emirates. Diabetes Metabol Syndrome Clin Res Rev 2017;11:531-7.

172. Cottone S, Guarino L, Arsena R, Scazzone C, Tornese F, Guarneri M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and plasma renin activity in essential hypertensive individuals. J Human Hypertens 2015;29(8):483-7.

173. Wang L, Chu A, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Sesso HD. Common genetic variations in the vitamin D pathway in relation to blood pressure. Am J Hypertens 2014;27(11):1387-95.

EKLER

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/351	
	PROTOKOL ADI	Tip 2 Diyabetiklerde, Vitamin D Reseptör Geni FokI (RS10735810) Polimorfizminin, Serum 25 Oh D Vitamin Düzeyleri ve 24 Saatlik Kan Basıncı İzlemi Parametreleriyle İlişkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Ayten ÜSTÜNDAĞ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:17/08** **Tarih:06.09.2021**
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ayten ÜSTÜNDAĞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. . İnci CAZKER'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Sernaz UZUNOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	H	
Dr. Öğr. Üyesi Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye		T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye		T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.