



Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi

©Murat Güntel¹, © Alper Uysal²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

² Uzm. Dr., Hatay Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Hatay, Türkiye

Öz

Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi

Amaç: Elektrofizyolojik olarak desteklenen ve desteklenmeyen diyabetik periferik nöropati (DPN) hastalarının, kendi içerisinde ve kontrol grubu ile D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hatay Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvurmuş ve DPN tanısı almış hastalar elektrofizyolojik olarak patolojik bulgu saptanıp, saptanmamalarına göre iki gruba ayrıldı. Benzer yaş ve cinsiyette, kas ağrısı şikâyeti ile poliklinik başvurusu olan hastalar da kontrol grubunu oluşturdu ve gruplar D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldı. DPN alt grupları da kendi içerisinde HbA1c seviyeleri ve diyabet süreleri açısından kıyaslandı.

Bulgular: DPN grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Vitamin D düzeyleri, elektrofizyolojik olarak desteklenen DPN grubuna kıyasla, kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. DPN alt grupları kendi içerisinde karşılaştırıldığında elektrofizyolojik olarak desteklenen DPN grubunda, diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Düşük D vitamini seviyeleri diyabetik hastalarda nöropati gelişimini hızlandırabilir ve hastaların klinik durumlarını kötüleştirir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Periferik Nöropati, D Vitamini, Elektromiyografi

Abstract

Relationship Between Diabetic Peripheral Neuropathy and Vitamin D

Objective: We aimed to compare electrophysiologically supported and unsupported diabetic peripheral neuropathy (DPN) patients in terms of vitamin D levels within themselves and with the control group.

Methods: Patients who applied to Hatay State Hospital Physical Medicine and Rehabilitation Outpatient Clinic and were diagnosed with DPN were divided into two groups according to whether or not pathological findings were detected electrophysiologically. Patients of similar age and gender, who applied to the outpatient clinic with complaints of muscle pain, formed the control group and the groups were compared in terms of vitamin D levels. DPN subgroups were also compared in terms of HbA1c levels and duration of diabetes.

Results: No statistically significant difference was found between the DPN groups and the control group in terms of age and gender. Vitamin D levels were found to be significantly higher in the control group compared to the electrophysiologically supported DPN group. When DPN subgroups were compared within themselves, diabetes duration and HbA1c levels were found to be statistically significantly higher in the electrophysiologically supported DPN group.

Conclusion: Low vitamin D levels can accelerate the development of neuropathy in diabetic patients and worsen the clinical picture of patients.

Keywords: Diabetic Peripheral Neuropathy, Vitamin D, Electromyography

Nasıl Atıf Yapmalı / How to Cite: Güntel M, Uysal A. Diyabetik Periferik Nöropati ve Vitamin D İlişkisi. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(43):100-105. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.944560>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi, Murat Güntel

Email: muratguntel@hotmail.com

ORCID id: 0000-0002-5885-7571

Geliş/Received: 29 Mayıs 2021

Kabul/Accepted: 27 Haziran 2021

GİRİŞ

DDiyabetik nöropati, diyabetes mellituslu (DM) hastaların yaklaşık %50'sini etkileyen ve yaşam kalitelerinde anlamlı düşmelere sebep olabilen yaygın ve uzun dönemli komplikasyonlarından birisidir (1). Diyabetik nöropati çok çeşitli klinik prezentasyonlar ile karşımıza çıkabilmektedir. Ekstremitelerde kuvvetsizlik, denge bozuklukları ve nöropatik ağrı en sık karşılaşılan semptomlardır. Ellerde ve ayaklarda olan uyuşma, karıncalanma, iğnelenme, elektriklenme, kaşınma, üşüme ve yanma gibi yakınmalar sıklıkla klinisyenlerin karşılaştığı nöropatik ağrı prezentasyon şekilleridir (2). Diyabetik distal sensorimotor nöropati en yaygın gözlenen nöropati çeşididir. Diyabetik nöropati hem ince lifleri hem de kalın lifleri etkileyebilir. İnce liflerin tutulması ağrı ve yanma gibi şikayetlere sebep olabilirken, kalın liflerin tutulması refleks kayıpları, vibrasyon-pozisyon duyularında kayıp ve duysal ataksilere neden olabilir. İnce lif tutulumu nedeniyle gelişen nöropati, elektromiyografik incelemeler ile tespit edilemeyebilir ve hastaların EMG sonuçları normal olabilir (3).

DPN etyopatogenezi multifaktöryeldir ve birçok hipotez öne sürülmüştür. Sodyum ve kalsiyum kanallarının anormal ekspresyonunun, glial hücre aktivasyonuna yol açan metabolik ve otoimmün bozuklukların patogeneze katkıda bulunduğu son zamanlarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Kan damarı değişikliklerinin ve santral ağrı mekanizmalarının aktivasyonunun da etyopatogeneze önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4, 5).

Diyabetik nöropati; Distal Simetrik Polinöropati, Otonom Nöropati, Akut ağrılı diyabetik polinöropati, İnsülin nöropatisi, Kaşektik polinöropati, Diyabetik amiyotrofi, Trunkal radikülopati, Kranial nöropati ve Tuzak nöropatisi olarak sınıflandırılabilir.

Diyabetik nöropatinin patofizyolojisi oldukça karmaşık olmasına rağmen, son çalışmalar, D vitamini eksikliğinin DPN gelişiminin bağımsız bir prediktörü olabileceğini göstermiştir (6). Düşük vitamin D düzeylerinin obezite ve insülin direnci ile ilişkisi gösterilmiştir (7). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, D vitamini pankreas adacık hücrelerinin ölümünün önlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve adacık hücre greftlerinin hayatta kalmasını iyileştirmek için yararlı olabileceğini göstermiştir (8). Düşük 25-OH vitamin D düzeyleri, diyabetik hastalarda duysal nöropati ile ilişkilidir (9). D vitamini seviyelerinin ayrıca nöropatinin şiddeti ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (10).

Son yıllarda D vitamini nörotrofik bir hormon olarak tanımlanmıştır. Nöroprotektif etkisini Vitamin D reseptörü (VDR) ekspresyonunun up-regülasyonu ve L tipi kalsiyum kanal ekspresyonunun da down-regülasyonu yoluyla gösterdiği düşünülmektedir (11). In vivo çalışmalarda, D vitamini periferik sinirlerde aksonogenezisi ve duysal nöronal

yanıtı geliştirdiği ve elektrofizyolojik iyileşmede de faydaları olduğu gösterilmiştir (12, 13). DPN, insan sinir hücrelerinde azalmış Sinir Büyüme Faktörü (NGF) ekspresyonu ile ilişkilidir ve D vitamini, insan hücrelerinde NGF sentezini arttırdığı gösterilmiştir (14). D vitamini eksikliği, hiperglisemi ve enflamasyonu tetikleyerek DPN gelişimini destekleyebilir (15). D vitamini eksikliğinin artmış ağrı duyarlılığı ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (16). Diğer bir çalışmada da, D vitamini replasmanının, nöropatik ağrı üzerinde yararlı etkileri olduğu ve nöronal dejenerasyonu önlediği bildirilmiştir (17). DPN'si olan hastaların, nöropatisi olmayan diyabet hastalarına veya kontrol grubuna göre daha fazla denge problemleri yaşadıkları bilinmektedir (18). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar, D vitamini ile denge arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Kas dokusu ve merkezi sinir sistemindeki VDR reseptörlerinin olası ilişkisinin bu pozitif etkide rolü olduğu düşünülmektedir (19, 20). Tüm bu bulgular ve özellikler ışığında, bu çalışma ile, elektrofizyolojik olarak desteklenen ve desteklenmeyen DPN hastalarını, kendi içerisinde ve kontrol grubuyla D vitamini düzeyleri açısından kıyaslamak istedik.

Tablo 1. Demografik Özellikler

		GRUP			p
		DPN-EMG (+)	DPN-EMG (-)	Kontrol	
Cinsiyet	Erkek	18 (%64,3)	19 (%63,3)	19 (63,3)	0,996*
	Kadın	10 (%35,7)	11 (%36,7)	11 (%36,7)	
Yaş		62,61±10,05	59,90±8,61	59,17±8,26	0,316**

*: Pearson Ki-Kare Testi
 **: One-Way ANOVA

GEREÇ VE YÖNTEM

Hatay Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne 2018-2020 yılları arasında başvurmuş Diyabetik Periferik Nöropati (DPN) tanısı alan hastalar otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak taranarak kaydedildi. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) anketi neticesinde > 4 puan üzerinde almış olan hastalar DPN olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 18 yaşın üzerinde olma, Tip 1 veya Tip 2 Diyabet hastası olma, diyabet süresinin bilinmesi, DN4 anketi yapılmış olması, elektromiyografi (EMG) yapılmış olması ve kanda vitamin D ve HgA1c seviyeleri bakılmış olunması kabul edildi. D vitamini ölçümleri venöz kandan yapılmış olup, sonuçlar ARCHITECT marka cihaz (Abbott Park, ABD) ile kemilüminesan mikropartikül immünolojik yöntemi ile değerlendirilmiştir. Dışlama kriterleri olarak; Böbrek yetmezliği veya hipo-hipertiroidizmi olan hastalar; D vitamini takviyesi, antiepileptik veya antitüberküloz ilaç alan hastalar; primer veya tersiyer hiperparatiroidizm, hiperkalse-

mi, psikiyatrik bozukluk, alkol bağımlılığı, Hepatit B veya C, HIV enfeksiyonu veya periferik nöropati problemi olan hastalar; hamile veya emziren kadın hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm bu veriler retrospektif olarak taranarak hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir. Benzer yaş ve cinsiyette, 2018-2020 yılları arasında kas ağrısı şikâyeti ile ayaktan polikliniğe başvurmuş ve D vitamini düzeyi bakılmış olan hastalar retrospektif olarak taranarak kontrol grubunu oluşturmuştur. DPN tanısı olan hastalar EMG sonuçlarına göre patolojik bir bulgu olup olmamasına göre kendi içerisinde ikiye ayrılmış ve DPN EMG (+), DPN EMG (-) olarak gruplandırılmıştır. Bu iki DPN alt grubu; vitamin D ve HgA1c seviyeleri ve DM süreleri açısından kendi içerisinde karşılaştırılmıştır. Ayrıca DPN alt grupları ve kontrol grubu vitamin D düzeyleri açısından kıyaslanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için aritmetik ortalama±standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Verilerin normal dağılıma uyması halinde sürekli değişkenler açısından DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi, uymaması halinde Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Ayrıca verilerin normal dağılıma uyması halinde sürekli değişkenler açısından DPN-EMG (+) ve DPN-EMG (-) grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklemelerde t Testi, uymaması halinde Mann Whitney-U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler açısından DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol grup yüzdelerinin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS 21 istatistiksel paket programından yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 58 DPN hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların 28'inin EMG incelemesi neticesinde DPN tanısını destekleyen bulgular saptanmış olup, 30'unun EMG incelemesinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır ve ince lif nöropatisi olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya kas ağrısı şikâyeti ile ayaktan poliklinik başvurusu olan 30 kontrol hastası dahil edilmiştir.

DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol gruplarında kadın ve erkek hastaların dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p=0,996$). Yaş açısından da DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,316$) (Tablo 1).

DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) ve kontrol gruplarının üçü birlikte değerlendirildiğinde gruplardan en az birinin Vitamin D açısından diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür. Bu farklılığın hangi iki gruplar ara-

sındaki farktan kaynaklandığını belirlemek için post hoc analizler yapılmış ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyi DPN-EMG (+) grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek gözlendiği tespit edilmiştir. DPN-EMG (+), DPN-EMG (-) grupları arasında DM süresi ve HbA1C düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. DM süresi ve HbA1C düzeyi DPN-EMG (+) grubunda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasında Vitamin D, HbA1c düzeyleri ve DM Süresi arasındaki ilişki

	GRUP			p
	DPN-EMG (+)	DPN-EMG (-)	Kontrol	
Vitamin D	11,41±4,82 ^b	14,96±6,87 ^{ab}	18,12±8,16 ^a	0,001*
DM süre	14,61±6,49	8,47±4,02	-	<0,001**
HBA1C	9,32±2,25	8,40±1,77	-	0,041**

*: One-Way ANOVA

** : Mann Whitney U Testi

a,b : Sütunlardaki farklı harfler gruplar arası istatistiksel farklılığı ifade etmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus prevalansı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. DM hastaları için en yaygın komplikasyonlardan biri diyabetik periferik nöropatidir. Nöropati özellikle ekstremitelerde distallerini etkileyen ve yaşam kalitesini önemli derecelerde bozabilen bir nörolojik hastalıktır. Bu çalışma ile elde ettiğimiz sonuçlar, vitamin D düzeylerinin özellikle EMG ile desteklenen DPN hastalarında önemli ve bağımsız bir faktör olabileceğine işaret etmektedir.

Literatüre bakıldığında, çalışmalarda polinöropati tanısının konulması için farklı metotlar tercih edilmiş olup, standart bir yöntem kullanılmamıştır. Bazı klinisyenler semptom veya bulgular ile tanı koyarken, diğerleri elektrofizyolojik yöntemler ile DPN tanısı koymuşlardır. Bu çalışmada DN4 anket sonuçları (>4 puan) ve hastaların klinik değerlendirmeleri ile DPN tanısı konmuştur ancak dahil etme kriterleri arasında elektrofizyolojik değerlendirme yapılmış olması şart koşulmuştur. Böylelikle elektrofizyolojik olarak periferik sinirlerde patoloji saptanmış olması; kalın lif nöropatisi, EMG ile desteklenmeyen DPN olguları da; ince lif nöropatisi olarak değerlendirilmiştir. DPN olgularında beklenen elektrofizyolojik değişiklikler; sinir ileti hızlarında azalma, duysal aksiyon potansiyellerinin amplitütlerinde düşme ve temporal disperسیونun artışı olarak söylenebilir.

Önceki çalışmalarda düşük D vitamini düzeylerinin DPN ile olan ilişkisi gösterilmiştir (6, 21-23). Bu çalışmada, kontrol grubunda, DPN-EMG (+) grubuna kıyasla, vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek

bulunmuştur. P. Shillo ve arkadaşları çalışmalarında; ağırlı DPN'li hastaların serum 25 (OH) D seviyelerinin, ağrısız DPN'li hastalara, nöropatisi olmayan diyabet hastalarına ve sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (24).

2012 yılında yayımlanan bir vaka raporunda, trisiklik anti-depresan, gabapentin, pregabalin ve oksikodon kullanımına rağmen medikal tedaviye dirençli DPN'li bir hastanın, haftalık 50.000 IU vitamin D2 ile tedavisinden sonra nöropatik ağrı semptomlarında dramatik bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (25). Ayrıca, 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada, tip 2 DM'li hastalara oral D vitamini replasmanı yapılmış, nöropati özür-lülük skorlarında veya elektrofizyolojik değerlendirmeler neticesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, nöropati semp-tom skorunda önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (14).

Bu çalışmada kalın lif nöropatisi olan DPN-EMG (+) grupta, ince lif nöropatisi olan DPN-EMG (-) gruba kıyasla D vitamini seviyeleri daha düşük olarak saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Yine DPN-EMG (+) grubunda, DPN-EMG (-) gruba kıyasla HbA1c düzeyleri daha yüksek ve DM hastalık süresi de daha uzun olarak bulunmuştur ve bu bulgular istatistiksel olarak da anlamlıdır. Literatürde düşük serum D vitamini seviyelerinin, daha yüksek HbA1c değerleri ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (26). Yine literatürde D vitamini tedavisi ile HbA1c değerlerinde düşme gösterilen, zayıf ama anlamlı bir ilişki varlığını işaret eden çalışmalar da mevcuttur (27). D vitamini ve HbA1c arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, daha yüksek glikoz yükünün, daha düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkili olduğunu düşündüren önemli bir negatif korelasyon bulunmuştur (24). Tüm bu çalışma sonuçları, diyabet, D vitamini ve nöropati arasında olası bir mekanik bağlantı olduğuna işaret edebilir.

D vitamininin nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir ve diyabetik nöropati etyopatogenezinde de yerini almıştır. D vitamini, nöron büyüme faktörü (NGF) salgılanmasını teşvik etmede önemli bir role sahiptir. NGF, nosiseptör liflerinin fenotipini ve duyarlılığını düzenleyen bir proteindir ve eksikliği klinik olarak diyabetik ince lif nöropatisinin gelişmesine yol açabilir (28). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Tip 1 diyabetli ve nöropatili kişilerde D vitamini ile serum NGF arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (29).

Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir başka çalışmada, D vitamini eksikliği ile nöropati insidansı ve nöropatinin neden olduğu semptomların şiddeti arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (17). Pinzon ve arkadaşları çalışmalarında, diyabetik hastalarda kontrol grubuna kıyasla, nöropati saptanan diyabetik hastalarda da, nöropati saptanmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük D vitamini düzeyleri bildirmişlerdir. Toronto Klinik Skorlama Sistemi ile hafif-orta ve şiddetli

olarak gruplandırılan hastalarda, nöropati şiddeti arttıkça D vitamini seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. D vitamini replasmanı ile de nöropatik ağrı skorlarında anlamlı derecede düzelmeler bildirilmiştir (30). Bu çalışmada, kontrol grubunda, nöropati saptanan gruba kıyasla daha yüksek D vitamini düzeyleri bulundu. Ayrıca EMG ile patoloji saptanan DPN-EMG (+) grupta, ince lif nöropatisi olan DPN-EMG (-) gruba kıyasla D vitamini seviyeleri daha düşük olarak saptandı. Bu da literatür verilerini destekler şekilde, nöropati varlığı ve şiddeti ile D vitamini seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu işaret etmektedir.

Birçok klinik çalışma ile, D vitamini eksikliği ile diyabetik nöropatinin şiddeti (duyusal, motor defisit) arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (31). D vitamininin nörotrofik bir madde olduğuna dair elde edilen kanıtlar mevcut olmakla birlikte, diyabetik nöropatik ağrıdaki rolünün daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir (21). Bazı araştırmacılar, D vitamini eksikliğinin, diyabetik hastalardaki sinir hasarını arttırabileceğini ve nosiseptör işlevlerini de bozabileceğini vurgulamaktadır. Bunun sonucunda da diyabetik olmayan bireylere kıyasla, daha yüksek D vitamini eşik değerlerinde bile hastalar ağrıdan yakınabilmektedirler (32).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak şunlar sayılabilir; 1) DPN tanısının konulma yöntemi açısından literatürdeki çalışmalar da incelendiğinde uluslararası standartların eksikliği 2) D vitamini kan örneklerinin güneşten etkilenme vs. gibi nedenlerle toplanmasının mevsimsel standardizasyonu yapılmaması 3) UV radyasyonuna maruziyeti tahmin etmek için onaylanmış anketler kullanarak güneş ışığına maruz kalma seviyelerinin belirlenmemesi 4) ince ve kalın lif tutulumlarının D vitamini seviyeleri ile olan ilişkisinin objektif-kantitatif duysal test veya cilt biyopsi gibi değerlendirme yöntemleri ile test edilmemesi 5) Çalışmanın retrospektif doğası.

Sonuç olarak, bu çalışma ile, D vitamini düzeylerinin diyabetik periferik nöropati hastalarında düşük olduğu, hastalık süresi ve HbA1C seviyesi arttıkça da elektrofizyolojik olarak nöropati bulgusunun saptanma oranının arttığı gösterildi. D vitamini eksikliğinin diyabetik hastalarda nöropati gelişimini hızlandırdığını, elektrofizyolojik olarak patoloji saptanmayan ince lif nöropatisi hastalarında da kalın lif tutulumunu hızlandırabileceğini, klinik olarak daha ağır bir nöropati tablosuna neden olabileceğini düşünüyoruz. Diyabetik nöropati hastaları ile ilgilenen klinisyenlerin, tüm hastalarının D vitamini düzeylerine bakması gerektiğini, eksikliğinin saptanması halinde mutlaka replase edilmesi konusunda farkındalık geliştirmeleri gerektiğini düşünüyoruz. Diyabetik periferik nöropati tedavisine güncel yaklaşımlar eşliğinde yetersiz yanıt varlığında, D vitamini eksikliğinin araştırılması ve saptanması halinde de mutlaka replase edilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

BİLDİRİMLER**Değerlendirme**

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 01/04/2021 tarih ve 03 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

KAYNAKLAR

- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*, 2012. 11(6): p. 521-34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70065-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0)
- Sari A, Akdoğan AZ, Arifoglu KC, Bilir KB, Durmus B. Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance? *J Pain Res*, 2020. 13: p. 171-179. <https://doi.org/10.2147/JPR.S203176>
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*, 2008. 120(1): p. 1-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>
- Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones AF, Bates A. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Int J Clin Pract*, 2010. 64(3): p. 351-5. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02221.x>
- Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*, 2015. 15(33): p. 015-0029. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0029-y>
- Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy: *Eur J Intern Med*. 2012 Mar;23(2):e67-8. Epub 2011 Dec 10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.11.008>
- Lee JI, Oh SJ, Ha WC, Kwon HS, Sohn TS, Son HS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012. 95(1): p. 42-7. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.09.006>
- Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*, 2006. 53(4): p. 503-10. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K06-001>
- Al-Timimi, D.J. and A.F. Ali, Serum 25(OH) D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. *J Clin Diagn Res*, 2013. 7(12): p. 2686-8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6712.3733>
- Olt, S. Relationship between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(10): p. 19180-3.
- Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, et al. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res*, 2006. 83(7): p. 1179-89. <https://doi.org/10.1002/jnr.20824>
- Chabas JF, Stephan D, Marqueste T, Garcia S, Lavaut MN, Nguyen C, et al. Cholecalciferol (vitamin D₃) improves myelination and recovery after nerve injury. *PLOS ONE*, 2013. 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065034>
- Chabas JF, Alluin O, Rao G, Garcia S, Lavaut MN, Risso JJ, et al. Vitamin D2 potentiates axon regeneration. *J Neurotrauma*, 2008. 25(10): p. 1247-56. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0593>
- Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*, 2015. 24(3): p. 250-6. <https://doi.org/10.1159/000375304>
- Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH. Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care*, 2010. 33(6): p. 1373-5. <https://doi.org/10.2337/dc09-2199>
- Alam U, Nelson AJ, Cuthbertson DJ, Malik RA. An update on vitamin D and B deficiency in the pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy: a narrative review. *Future Neurology*, 2018. 13(3): p. 135-142. <https://doi.org/10.2217/fnl-2017-0034>
- Putz Z, Martos T, Németh N, Körei AE, Vági OE, Kempler MS, et al. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? *Curr Diab Rep*, 2014. 14(10): p. 014-0537. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0537-6>
- Timar B, Timar R, Gaiță L, Oancea C, Levai C, Lungeanu D. The Impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*, 2016. 11(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154654>
- Muir, S.W. and M. Montero-Odasso, Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2011. 59(12): p. 2291-300. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x>

20. Akdeniz S, Hepguler S, Öztürk C, Atamaz FC. The relation between vitamin D and postural balance according to clinical tests and tetraax posturography. *J Phys Ther Sci*, 2016. 28(4): p. 1272-7. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.1272>
21. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med*, 2012. 29(1): p. 43-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03510.x>
22. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Sheikhabahaei S, et al. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *Neurol Sci*, 2015. 36(7): p. 1121-6. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2207-0>
23. Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N, Borekci E, Adam M, Celikbilek M, et al. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. *Acta Neurol Belg*, 2015. 115(1): p. 47-52. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0304-0>
24. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 2019. 36(1): p. 44-51. <https://doi.org/10.1111/dme.13798>
25. Bell, D.S., Reversal of the Symptoms of Diabetic Neuropathy through Correction of Vitamin D Deficiency in a Type 1 Diabetic Patient. *Case Rep Endocrinol*, 2012. 165056(10): p. 12. <https://doi.org/10.1155/2012/165056>
26. Dalgård C, Petersen MS, Weihe P, Grandjean P. Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in septuagenarians. *Diabetes Care*, 2011. 34(6): p. 1284-8. <https://doi.org/10.2337/dc10-2084>
27. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2016. 4(1): p. e000148. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000148>
28. Anand P, Terenghi G, Warner G, Kopelman P, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med*, 1996. 2(6): p. 703-7. <https://doi.org/10.1038/nm0696-703>
29. Ozuguz U, Oruc S, Ulu MS, Demirbas H, Acay A, Coker B, et al. Does vitamin D have any role in the improvement of diabetic peripheral neuropathy in type 1 diabetic patients? *J Endocrinol Invest*, 2016. 39(12): p. 1411-1417. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0509-6>
30. Pinzon, R.T., A. Tjung, and A.W. Pradana, Is there any relations hip between vitamin d levels and the severity of diabetic peripheral neuropathy? *Romanian Journal of Neurology*, 2020. 19(2). <https://doi.org/10.37897/RJN.2020.2.6>
31. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG, 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med*, 2012. 29(1): p. 50-5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03379.x>
32. Bilir B, Tulubas F, Bilir BE, Atila NS, Kara SP, Yildirim T, et al. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Phys Ther Sci*, 2016. 28(7): p. 2159-63. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2159>