


Tip 2 diyabetli bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Evaluation of the relationship of serum vitamin D levels and microalbuminuria in individuals with type 2 diabetes

Emine Kartal Baykan¹  Yılmaz Yıldırım²  İbrahim Durmazatar² 

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Erzurum, Türkiye

² Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: D vitamini eksikliği, birçok çalışmada diyabet gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarında, D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Bu çalışmada Tip 2 diyabetli bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Tip 2 diabetes mellitus tanısı ile izlenen 18 ile 75 yaş aralığında 177 kadın, 205 erkek toplam 382 hasta çalışmaya alındı. Hastaların, D vitamini, idrar mikroalbumin/kreatinin, homosistein ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Diyabetik nefropatisi olan grupta 182 hasta ve diyabetik nefropati olmayan grupta 200 hasta mevcuttu. Nefropati olan grupta D vitamini ortalaması:11.8 ng/ml, nefropati olmayan grupta D vitamini ortalaması:14,4 ng/ml, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Pearson korelasyon analizinde D vitamini ile mikroalbüminüri (p:0,028, r:-0,87) arasında güçlü negatif korelasyon saptandı. Lojistik regresyon analizinde nefropati gelişiminde D vitamini eksikliğinin etkisi anlamlı saptandı (p:0,000, OR:1,060, % 95 CI 1,028-1,93). D vitamini eksikliği açısından değerlendirildiğinde HbA1c ile anlamlı ilişki bulunmazken (p:0,258, OR:934, %95 CI 0,830-1,051), mikroalbüminüri ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,040, OR:996, %95 CI 0,993-1,000). Nefropati olan grupta homosistein düzeyi $21,8 \pm 1,5$ $\mu\text{mol/L}$, nefropati olmayan grupta homosistein düzeyi $14,5 \pm 2,5$ $\mu\text{mol/L}$, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P:0,017). D vitamini ile homosistein (p:0,018, r:-0,910) arasında güçlü negatif korelasyon mevcuttu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre D vitamini eksikliğinin mikroalbüminüri ve hiperhomosisteinemiye neden olarak diyabetik nefropatiyi artırdığını söyleyebiliriz.

Anahtar Sözcükler: D vitamini, mikroalbüminüri, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Aim: Vitamin D deficiency has been shown as a risk factor for diabetes mellitus in many studies. We aimed to investigate the relationship between serum vitamin D levels and microalbuminuria in individuals with type 2 diabetes.

Material and Methods: A total of 382 patients, 177 females and 205 males, between the ages of 18 and 75 with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus were included in the study. Vitamin D, homocysteine, microalbumin/creatinine and biochemical parameters were evaluated.

Sorumlu yazar: Emine Kartal Baykan
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları, Erzurum, Türkiye
E-posta: emnktrl@hotmail.com
Başvuru tarihi: 13.08.2021 Kabul tarihi: 04.11.2021

Results: There were 182 patients in the group with diabetes nephropathy and 200 patients in the group without nephropathy. Mean vitamin D levels were significantly higher in the group without nephropathy (nephropathy group 11.8 ng/ml, group without nephropathy 14.4 ng/ml p: 0.001). Negative correlation was observed between vitamin D and microalbuminuria in Pearson correlation analysis (p: 0.028, r:-0.87). In logistic regression analysis, the effect of vitamin D deficiency on the development of nephropathy was found to be significant(p:0.000, OR:1.060, %95 CI-1.028-1.93).When evaluated in terms of vitamin D deficiency, there was no significant relationship with Hba1c(p:0.258, OR:934, 95%, CI-0.830-1.051), while a significant relationship was found with microalbuminuria(p:0.040, OR: 996, 95% CI-0.993-1.000).Homocysteine level was $21.8 \pm 1.5 \mu\text{mol/L}$ in the group with nephropathy, $14.5 \pm 2.5 \mu\text{mol/L}$ in the group without nephropathy, and the difference between the two groups was statistically significant (P:0.017).

Conclusion: Vitamin D deficiency worsens diabetic nephropathy by causing microalbuminuria and hyperhomocysteinemia.

Keywords: Vitamin D, microalbuminuria, diabetes mellitus.

GİRİŞ

D vitamini (DV) güneş ışınlarındaki ultraviyole ışığın etkisi ile deride sentezlenen ve biyolojik olarak önemli etkileri olan bir vitamindir (1). D vitamini, kalsiyum ve fosforun kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamlılığının sağlanmasında görevli steroid yapıda bir prohormondur (2). Ayrıca DV'nin hücre farklılaşmasını uyarıcı, antiproliferatif, immünomodülatör, antiinflamasyon etkiside vardır (3). Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, kan hücreleri, iskelet sistemi, adipoz doku ve pankreas gibi birçok hücrede DV reseptörü bulunmaktadır (4). Deneysel hayvan çalışmalarında DV eksikliğinin insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu ve DV replasmanının insülin sekresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir (5). D vitamini eksikliğinin Tip 1 diabetes mellitus (DM) ve Tip 2 DM oldukça yaygın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

Diyabetik nefropati, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın sebebidir (7). Diyabetik hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların, DV eksikliğinde artığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Bu çalışmada Tip 2 DM bireylerde serum DV düzeyleri ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta popülasyonu: Çalışma protokolü Helsinki bildirgesine uygun olarak hazırlandı ve lokal etik kurulundan onay alındı (2020/07-80). Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllü olur formu alındı. 2019 Ocak - 2019 Aralık ayları arasında Erzurum Bölge Eğitim

ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği'nde Tip 2 DM tanısı ile izlenen 18 ile 75 yaş aralığında 177 kadın, 205 erkek toplam 382 hasta çalışmaya alındı.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), kriterlerine göre idrarda mikroalbuminüri 31-299 mg/24 saat olan ve persistan proteinürisi olan vakalar diyabetik nefropati olarak tanımlandı. Hastalar, diyabetik nefropatisi olan 182 hasta ve diyabetik nefropatisi olmayan 200 hasta olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların serum açlık kan glikozu, Hba1c, üre, kreatinin, glomeruler filtrasyon oranı (GFR), 25 hidroksi vitamin D, alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), idrar mikroalbumin/kreatinin, idrar protein/kreatinin ve homosistein değerleri değerlendirildi.

D vitamini replasmanı alan, ateşli hastalığı olan, idrar yolu enfeksiyonu, karaciğer hastalığı, hipotirodi, hiperparatiroidi, kronik böbrek yetmezliği olan, renin anjiotensin sistem blokeri kullanan, glukokortikoid kullanan, vitamin B12 kullanan ve folik asit kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

İstatiksel analiz

İstatiksel analiz için SPSS 17,0 (SPSS Inc., Chicago, USA) kullanıldı. Student t-testi, iki bağımsız sürekli değişkeni karşılaştırmak için kullanıldı. Mann-Whitney normal dağılım göstermeyen iki bağımsız değişkeni karşılaştırmak için kullanıldı. Kategorik değişkenler, uygun olduğunda ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanılarak analiz edildi. Korelasyonları değerlendirmek için Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p <0,05 olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu, 205 (%53,7) erkek hasta (18-75 yaş arası, ortalama yaş: 62,3), 177 (%46,3) kadın hasta (18-75 yaş arası, ortalama yaş: 61,4). Hastaların demografik verileri ve biyokimyasal parametreleri Tablo-1'de yer almaktadır.

Diyabetik nefropati (DN), idrarda mikroalbumin/kreatinin > 30 mg/gün ve persistant proteinürisi olması durumu olarak tanımlandı. Grupların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo-2'de yer almaktadır. Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan grup yaş ortalaması ve cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Nefropati olan grupta DV ortalaması:11,8 ng/ml, nefropati olmayan grupta DV ortalaması:14,4 ng/ml olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001). Nefropati olan grupta PTH ortalaması 73,5 pg/ml, nefropati olmayan grupta PTH ortalaması 53 pg/ml, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001). Kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0,751, p:0,430).

Nefropati olan grupta HbA1c ortalaması: %11,15, nefropati olmayan grupta Hba1c ortalaması: %10,43 saptanırken, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0,006). Nefropati olan grupta kan glikoz ortalaması: 217 mg/dl, nefropati olmayan grupta kan glukoz ortalaması: 221 mg/dl olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,790).

Nefropati olan grupta homosistein düzeyi $21,8 \pm 1,5$ μ mol/L, nefropati olmayan grupta homosistein düzeyi $14,5 \pm 2,5$ μ mol/L saptanırken, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P:0,017).

Pearson kolerasyon analizi yapıldığında DV ile mikroalbuminüri (Şekil-1a; p:0,028; r:-0,87), Hba1c (Şekil-1b; p:0,008; r:-0,875), PTH (Şekil-1c; p:0,000; r:-0,827) güçlü negatif kolerasyon saptandı.

Logistik regresyon analizi yapıldığında, nefropati gelişiminde DV eksikliğinin etkisi anlamlı saptandı (p:0,000, OR:1,060, %95 CI 1,028-1,93). D vitamini eksikliği açısından değerlendirildiğinde Hba1c ile anlamlı ilişki saptanmazken (p:0,258, OR:934, %95 CI 0,830-1,051), mikroalbuminüri ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,040, OR:996, %95 CI 0,993-1,000).

Tablo-1. Hastaların demografik verileri ve biyokimyasal parametreleri.

n	382
Cinsiyet	205 (%53,7) Erkek 177 (%46,3) Kadın
Yaş	61,85 \pm 12,59
Glikoz (70-100 mg/dl)	216,5 \pm 128,8 mg/dl
HbA1c (<%6,5)	%10,8 \pm 2,5
Üre (9-18 mg/dl)	18,4 \pm 9,6 mg/dl
Kreatinin (0,55-1,02 mg/dl)	0,9 \pm 0,6 mg/dl
GFR (100-120 mL/min/1,73 m ²)	101 \pm 36
25 OH DV (30-100 ng/ml)	13,1 \pm 8,5 ng/ml
PTH (18-88 U)	62,1 \pm 53,1 pg/ml
Kalsiyum (8,7-10,4 mg/dl)	9,3 \pm 0,7 mg/dl
Fosfor (2,4-5,1 mg/dl)	3,9 \pm 0,8 mg/dl
İdrar Mikroalbumin/kreat(<30 mg/g)	126,2 \pm 273,4 mg/g
İdrar Protein/kreat (<200 mg/g)	962,5 \pm 2031,8 mg/g
Homosistein (5-15 μ mol/L)	18,15 \pm 2 μ mol/L

Tablo-2. Diyabetik nefropatisi (DN) olan ve olmayan grupların demografik-laboratuvar bulguları.

	DN VAR	DN YOK	P
n	182	200	
Yaş	61,4 ± 11,7	61,2 ± 12,6	P:0,785
Cinsiyet	89 K / 93 E	88 K / 112 E	P:0,337
Glikoz (70-100 mg/dl)	217 ± 126,2 mg/dl	221 ± 135 mg/dl	P:0,790
HbA1c (<%6,5)	11,15 ± 2,44 %	10,43 ± 10,43 %	P:0,006
Üre (9-18 mg/dl)	22,9 ± 11,7 mg/dl	15,4 ± 6,7 mg/dl	P:0,000
Kreatinin (0,55-1,02 mg/dl)	1,16 ± 0,9 mg/dl	0,86 ± 0,24 mg/dl	P:0,000
GFR (100-120 mL/min/1,73 m2)	82 ± 11,6	116 ± 14,4	P:0,001
25 OH DV (30-100 ng/ml)	11,8 ± 6,2 ng/ml	14,8 ± 10,6 ng/ml	P:0,001
PTH (18-88 U)	73,5 ± 68,6 pg/ml	53 ± 36,6 pg/ml	P:0,001
Kalsiyum (8,7-10,4 mg/dl)	9,3 ± 0,8 mg/dl	9,3 ± 0,6 mg/dl	P:0,751
Fosfor (2,4-5,1 mg/dl)	4,1 ± 0,9 mg/dl	3,8 ± 0,8 mg/dl	P:0,430
İdrar Mikroalbumin/kreatinin (<30 mg/g)	269,3 ± 373,1 mg/g	21,1 ± 40 mg/g	P:0,000
İdrar Protein/kreatinin (<200 mg/g)	1643,6 ± 2566,7 mg/g	151,7 ± 83,3 mg/g	P:0,000
Homosistein (5-15 µmol/L)	21,8 ± 1,5 µmol/L	14,5 ± 2,5 µmol/L	P:0,017

TARTIŞMA

D3 vitamini (kolekalsiferol) kalsiyumun, fosfor homeostazi ve kemik mineralizasyonu üzerinde etkileri olan steroid yapıda hormondur (9). İnsanlarda, D3 vitamini esas olarak ciltte güneşe maruz kalmaya tepki olarak üretilir (10). D3 vitamini daha sonra karaciğere taşınır, 25-hidroksilazlar tarafından D vitamini 25 (OH) dönüşür, 25 (OH) D3 böbreğe taşınır, 1-hidroksilaz enzimi ile en aktif formu olan 1,25 (OH)₂D3'e dönüşür (3).

D vitamini yetersizliği olan bireylerde DM daha sık gelişebilmektedir. Çünkü DV yetersizliğinin insülin sekresyonunu bozduğu ve insülin direnci gelişimini arttırdığı bildirilmektedir (11). D vitamini takviyesi DM insidansını azalttığını ve DM semptomlarını geriletliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5, 12). Tip 2 DM hastalarında normal popülasyona kıyasla DV eksikliği daha yaygın görülür (13). Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama DV düzeyi 13,1 ng/ml saptanmış olup, literatürle uyumlu olarak düşük saptandı. Diyabetik hasta popülasyonunda DV eksikliğinin daha yaygın olduğu ve DV replasmanın diyabetin komplikasyonlarının gelişimini önleyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (13). Diyabetik hastalarda DV eksikliği, HbA1c değeri yüksekliğine, yani kötü kontrollü diyabete sebep olur (12). Bizim çalışmamızda HbA1c değeri yükseldikçe DV eksikliğinin arttığı saptandı (p:0,008) (Şekil-1b).

DV eksikliğinde diyabetik hastalarda hem mikrovasküler komplikasyonlar hem de

makrovasküler komplikasyonların arttığını gösteren çalışmalar vardır (14). Bir çalışmada diyabetik hastalarda DV düzeyinin 50 nmol/l altına düştüğünde makrovasküler komplikasyonlara %23'lük artış olduğunu saptamışlar ve DV replasmanı sonrası hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarda azalma görülmüştür (15). Diyabetik böbrek hastalığı varlığında DV eksikliğinin prevalansı artar (16). Düşük DV seviyeleri ayrıca diyabetik nefropati ile ilişkilidir (17). Böbrek fonksiyonunda hafif-orta derecede bozukluk nedeniyle izlenen Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında düşük DV seviyeleri ile artmış mortalite arasında bir ilişki gösterilmiştir (18).

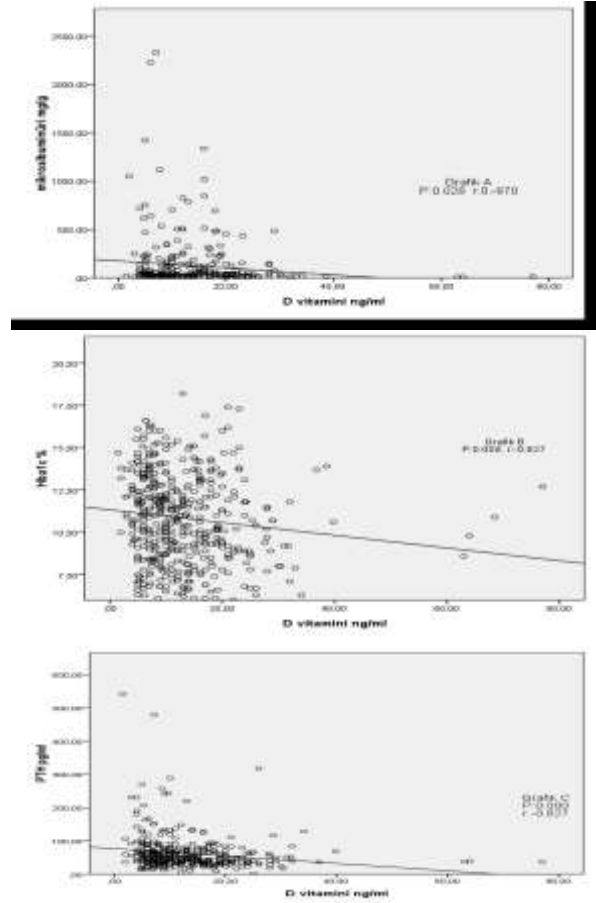
D vitamininin DN gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen prelinik çalışmalarda DV'nin renoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir (19). D vitamini böbrekte, podosit sağlığını korur, epitelden mezenkime dönüşümü önler, inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılar. Yapılan bir hayvan çalışmasında aktif D3 vitamininin DN'li sıçanlarda böbrek fibrozisini etkili bir şekilde azalttığı ve böbrek fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (20). Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) DN'de önemli bir rol oynadığı ve DV'nin renin salınımını baskıladığı bilinmektedir. D vitamini RAAS üzerinde negatif etki yaparak mikroalbuminüriyi azaltır ve böbreğin endotel hasarını önler (8). Nefropati ile DV arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, mikroalbuminüri ile DV ilişkisini araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır, bu

çalışmada da DV eksikliği olan bireylerde mikroalbuminüri sıklığının arttığı gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda DV ile mikroalbuminüri ilişkisi analiz edildi ve aralarında negatif kolerasyon (Şekil 1-a, p:0,028, r:-0,87) saptandı. D vitamini düzeyi düşükçe mikroalbuminüri arttığı gözlemlendi. Nefropati olan grupta DV ortalaması 11,8 ng/ml, nefropati olmayan grupta DV ortalaması 14,4 ng/ml (p:0,001) olarak bulundu ve DN olan hastalarda DV eksikliğini daha ciddi düzeyde olduğu saptandı. D vitamini eksikliği açısından değerlendirildiğinde Hba1c ile anlamlı ilişki saptanmazken (p:0,258, OR:934, %95 CI 0,830-1,051), mikroalbuminüri ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,040, OR:996, %95 CI 0,993-1,000). Diyabetik nefropatili olan hastalarda Hba1c'den bağımsız olarak DV eksikliğinin daha çok olduğunu saptadık.

Homosistein, metiyoninden sentezlenmiş, sülfür içeren, proteinojenik olmayan bir aminoasittir. Homosistein konsantrasyonlarının anormal yükselmesi, inme, kardiyovasküler hastalık ve mikroalbuminüri gibi birçok patolojik durumun gelişmesinde rol oynar (22–24). Hiperhomosisteinemi prevelansı tip 2 diyabetiklerde genel topluma göre daha yüksektir. Diyabet hastalarının %31'inde homosistein seviyesi >15 µmol/l olarak saptanmıştır. Bizim hastalarımızda homosistein seviyesi 18,15 µmol/L ile literatürle uyumlu olarak yüksek saptandı.

Hiperhomosisteinemi diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların ve diyabetik nefropatinin artışına sebep olur. Hiperhomosisteinemi, glomerüloskleroz ve böbrek yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür (25). Hiperhomosistein endotel disfonksiyon, hücre proliferasyonu, oksidatif stresin artmasına bağlı vasküler hasara neden olarak diyabetik hastada nefropati gelişimini potansiyalize edebilir (26). Bizim çalışmamızda diyabetik nefropatili olan hastalarda homosistein seviyesi, diyabetik nefropati olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0,017). Yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde diyabetik hastalarda DV ile homosistein arasında negatif kolerasyon saptanmıştır (27). Diyabetik nefropatili olan hasta grubunda DV seviyesi düşükçe homosisteinin ve mikroalbuminürinin

nefropatili olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak arttığını saptadık.



Şekil-1. Pearson kolerasyon analizi; **Şekil-1a.** DV ile mikroalbuminüri ilişkisi, **Şekil-1b.** DV ile Hba1c ilişkisi, **Şekil-1c.** DV ile PTH ilişkisi.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda DV eksikliğinin, diyabetik hastada mikroalbuminürinin ve homosistein artışına neden olarak, nefropati gelişimini artırdığı saptandı. Diyabetik hastada DV eksikliği erken saptanır ve tedavi edilirse hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların gelişmesi önlenir.

Etik Kurul Kararı: Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul kararı alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Oct 9; 357 (3): 266–81.
2. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidências das ações não esqueléticas da vitamina D. Vol. 54, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Arq Bras Endocrinol Metabol; 2010. p. 110–7.
3. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*. 1993; 91 (6): 2552–5.
4. Ahmadiéh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Relation to Disease Control and Complications. *ISRN Endocrinol*. 2013 Oct 22; 2013: 1–7.
5. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. Cellular mechanisms of insulin release: The effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology*. 1983; 113 (4): 1511–8.
6. Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, et al. Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 374178.
7. Durantón F, Rodríguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodríguez M, Daurès JP, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2013 Apr; 37 (3): 239–48.
8. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012; 23 (6): 1215–20.
9. Holick MF. Vitamin D and bone health. In: *Journal of Nutrition*. *J Nutr*; 1996. 1159S-64S
10. Maclaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science (80-)*. 1982; 216 (4549): 1001–3.
11. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Vol. 24, *Nutrition*. *Nutrition*; 2008. p. 279–85.
12. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3; 358 (9292): 1500–3.
13. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Vol. 92, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. *J Clin Endocrinol Metab*; 2007. p. 2017–29.
14. Basat S, Sivritepe R, Ortoboz D, et al. The relationship between vitamin D level and erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male*. 2018 Apr 3; 21 (2): 111–5.
15. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D: A predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar 1; 38 (3): 521–8.
16. Urea-Torres P, Metzger M, Haymann JP, et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011 Oct; 58 (4): 544–53.
17. Sánchez-Hernández RM, García-Cantón C, Lorenzo DL, et al. The specific relationship between vitamin D deficiency and diabetic nephropathy among patients with advanced chronic kidney disease: A cross-sectional study in Gran Canaria, Spain. *Clin Nephrol*. 2015 Apr 1; 83 (4): 218–24.
18. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May; 34 (5): 1081–5.
19. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Yan CL. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: Blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 14; 105 (41):15896–901.
20. Izquierdo MJ, Cavia M, Muñoz P, et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2012;13.
21. Ucak S, Sevim E, Ersoy D, Sivritepe R, Basat O, Atay S. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and 25-(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male*. 2019 Apr 3; 22 (2): 116–20.
22. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. Vol. 16, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*; 2018. p. 559–65.

23. Huang X, Li Y, Li P, et al. Association between percent decline in serum total homocysteine and risk of first stroke. *Neurology*. 2017; 89 (20): 2101–7.
24. Kuang ZM, Wang Y, Feng SJ, Jiang L, Cheng WL. Association between plasma homocysteine and microalbuminuria in untreated patients with essential hypertension: A case-control study. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(6):1303–11.
25. Chico A, Pérez A, Córdoba A, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: A new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia*. 1998; 41 (6): 684–93.
26. Upchurch GR, Welche GN, Fabian AJ, et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 1997 Jul 4; 272 (27): 17012–7.
27. Mao X, Xing X, Xu R, et al. Folic Acid and Vitamins D and B12 Correlate with Homocysteine in Chinese Patients with Type-2 Diabetes Mellitus, Hypertension, or Cardiovascular Disease. *Med (United States)*. 2016 Feb 1; 95 (6).