

# DIYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients With Diabetic Retinopathy

Ömer ÖZER<sup>1</sup>, Emin Serbülen GÜÇLÜ<sup>2</sup>, Zeki BAYSAL<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı diyabetik retinopati (DR) olan ve olmayan diyabetik hastaların serum D vitamini düzeylerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu kesitsel çalışmaya diyabetik retinopati gelişmiş olan 149 hasta ve diyabetik retinopati olmayan 147 diyabetes mellituslu hasta dahil edildi. Oftalmolojik muayeneye ile diabetes mellituslu hastalar proliferatif olmayan retinopati (NPDR) ve proliferatif retinopati (PDR) olarak kategorize edildi. Hastalara açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c (HbA1c), 25-hidroksi D vitamini (25-OH D), kreatinin, üre, kalsiyum, fosfor, idrarda protein testi yapıldı. D vitamini eksikliği, serum 25-OH D düzeyi < 20 ng/mL olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Diyabetik hastaların tümünde yetersiz D vitamini olduğu saptandı (serum 25-OH D düzeyi = 20-30 ng/mL). DR'li hastalarda ortalama serum 25-OH D konsantrasyonu, DR'si olmayanlara göre daha düşüktür (sırasıyla 23,47 ± 7,20 ng/mL ve 30,16 ± 7,00 ng/mL, p<0,001). Retinopatili veya retinopatisiz diabetes mellituslu hastaların serum açlık kan şekeri, hemoglobin A1c, üre ve kreatinin düzeyleri açısından önemli farklılıklar vardı (p<0,05). Serum kalsiyum, fosfor, idrar proteinüri seviyeleri arasında anlamlı farklılıklar yoktu (p>0,05).

**Sonuç:** Bu çalışma, DR'li hastalarda retinopati olmayanlara kıyasla daha düşük serum D vitamini düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 25-Hidroksi D Vitamini; Diyabetes Mellitus; Diyabetik Retinopati

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the serum vitamin D levels of diabetic patients with and without diabetic retinopathy (DR).

**Material and Methods:** This cross-sectional study included 149 patients with diabetic retinopathy and 147 patients with diabetes mellitus without diabetic retinopathy. Based on ophthalmologic examination, patients with diabetes mellitus were categorized as non-proliferative retinopathy (NPDR) and proliferative retinopathy (PDR). Fasting blood glucose (FBSG), hemoglobin A1c (HbA1c), 25-hydroxy vitamin D (25-OH D), creatinine, urea, calcium, phosphorus, and urine protein were tested. Vitamin D deficiency was defined as serum 25-OH D level < 20 ng/mL.

**Results:** All diabetic patients were found to have insufficient vitamin D (serum 25-OH D level = 20-30 ng/mL). The mean serum 25-OH D concentration in patients with DR was lower than those without DR (23.47±7.20 ng/mL and 30.16±7.00 ng/mL, respectively, p<0.001). Patients with diabetes mellitus with or without retinopathy had significant differences in serum fasting blood glucose, hemoglobin A1c, urea and creatinine levels (p<0.05). There were no significant differences among serum calcium, phosphorus, and urinary proteinuria levels (p>0.05).

**Conclusion:** This study showed that patients with DR have lower serum vitamin D levels compared to those without retinopathy.

**Keywords:** 25-Hydroxy Vitamin D; Diabetes Mellitus; Diabetic Retinopathy

<sup>1</sup> Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi,  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.  
<sup>2</sup>Mersin Şehir Hastanesi,  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.

Ömer ÖZER, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0003-0329-0931)  
Emin Serbülen GÜÇLÜ, Başasistan  
(0000-0003-2112-1162)  
Zeki BAYSAL, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0002-5223-4365)

### İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Ömer ÖZER  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi,  
51240 Merkez / Niğde, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 16.11.2023

Kabul tarihi/Accepted: 05.02.2024

DOI: 10.16919/bozoktip.1392110

Bozok Tıp Derg 2024;14(1):18-23

Bozok Med J 2024;14(1):18-23

## Giriş

Diabetes mellitus (DM), uzun süreli hipergliseminin birden fazla organda kronik komplikasyonlara neden olabileceği, glukoz metabolizması bozukluğu ile karakterize bir klinik sendromdur. Tip 2 diyabetes mellitusta ana mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik retinopati (DR), diyabetik nefropati ve diyabetik nöropatiyi içerir. Diyabetin tüm komplikasyonları yaşam kalitesini olumsuz etkiler, morbidite ve mortaliteye sebep olabilir (1).

Diyabetik retinopati (DR), diyabetes mellitusun retinal vasküler anormallikler ve ciddi görme bozukluğu ile sonuçlanabilen önemli bir komplikasyonudur. DR, hiperglisemi kaynaklı vasküler bir hastalık olarak tanımlanır ve retinal damarlardaki endotelial yapının değişmesi ve kan-retina bariyerinin bozulması ile karakterize bir durumdur. İlerleyen süreçte yeni damarlar oluşur ve bu yeni damarlar iskemik değişikliklere neden olur. Diyabetik retinopatinin prevalansı, diyabetes mellitus preva-lansındaki artışla yakından ilişkilidir (2).

D vitamini yağda çözünebilen bir vitamindir. Aktif metaboliti 1,25-dihidroksi vitamin (kalsitriol) D3'dür. D vitamininin aktifleşmesi için karaciğer ve böbrekte enzimatik dönüşüm gereklidir. Bu dönüşüm prohormonunun aktif formu olan kalsitriolün aktivasyonu için şarttır (1).

D vitamininin vücutta çok sayıda fonksiyonu vardır. Birincil olarak kalsiyum ve fosfat metabolizmasında görevlidir. Anti-inflamatuvar, anti-anjiyojenik ve insülinotropik özelliklere sahiptir. Ayrıca D vitamini, temel biyolojik süreçleri düzenleyen birkaç genin önemli bir düzenleyicisidir (3).

Literatür bilgisi gözden geçirildiğinde bazı çalışmalar diyabetik hastalarda kalsiyum, fosfat ve D vitamini metabolizmasında anormallikler bildirmiştir. Bayani ve arkadaşları, sağlıklı bireylere kıyasla diyabetik hastalarda D vitamini konsantrasyonunun önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (4). Ayrıca, hayvan ve insan çalışmaları, D vitamini eksikliği ile bozulmuş insülin üretimi ve salgılanmasının yanı sıra insülin duyarlılığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (5). Başka bir çalışma, serum insülin düzeylerinin azalmasının, düşük 1,25-OH düzeyi ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (6).

D vitamini vasküler anjiyogenez üzerinde inhibitör bir

etkiye sahiptir. Bunlara ek olarak, D vitamini reseptörleri retinada yoğun şekilde bulunur. Bir hayvan çalışması, D vitamininin oksijen kaynaklı iskemik retinopati fare modelinde retinal neovaskülarizasyonun güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (7). Bu çalışma, D vitamininin diyabetik retinopatinin patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir.

D vitamininin diyabet ve DR gibi ana komplikasyonları ile ilgili en kritik rolü, kan glukoz düzeyi ve vasküler ağa olan etkisi ile vücutta çeşitli mekanizmalara dahil olmasıdır. Bu noktadan hareketle Mersin ve çevre illerde DR olan ve olmayan diyabet hastalarında serum D vitamini düzeylerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Diabetes Mellitus, oral glukoz tolerans testi sırasında açlık plazma glukoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dl veya oral glukoz alımı sonrası 2. saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dl olarak tanımlanmıştır.

Katılımcıların hiçbiri yatağa bağımlı değildi ve yeterli dış mekan maruziyetine sahipti. Ayrıca retina damar sistemini etkileyebilecek başka herhangi bir oküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, DM'nin diğer makrovasküler komplikasyonları, tüberküloz, kronik karaciğer hastalığı, kanser veya geçirilmiş kanser hastalığı, D vitamini ve kalsiyum metabolizmasını etkileyecek hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm veya nefrolitiazisi bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Vitamin D metabolizmasında değişikliğe neden olabilecek ilaç (vitamin takviyeleri, antioksidanlar, rifampin, fenobarbital ve fenitoin gibi) kullanmış, son bir yıl içinde kemik kırığı veya ortopedik ameliyat öyküsü olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) düzeyleri logMAR ölçeğinde belgelendi. DR tanısı için tüm çalışma deneklerine aynı uzman tarafından stereoskopik yarı-k-lamba biyomikroskopisi ve indirekt oftalmoskopi kullanılarak ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. Optik koherens tomografi (Heidelberg SPECTRALIS Optik Koherens Tomografi (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), dijital fundus fotoğrafı ve sodyum floresan anjiyografi ile değerlendirilmesi yapıldı. Tüm katılımcılar diyabetik retinopati varlığına göre iki gruba ayrıldı. Mikroanevrizmalar, atılmış pamuk lekeleri, intraretinal

kanamalar, maküler ödem ve neovaskülarizasyondan bir veya daha fazlasının varlığı DR olarak değerlendirildi. Cinsiyet, yaş, diyabetin süresi ve ilaç bilgileri, görme keskinlikleri tıbbi kayıtlardan toplandı. Kan örnekleri, 8 saatlik açlık sonrası aseptik ven ponksiyonu ile alınmış, açlık kan şekeri (AKŞ), glikozillenmiş hemogloblin A1c (HbA1c), D vitamini seviyesi, kalsiyum, fosfor, üre ve kreatinin seviyeleri ölçülmüş dosyalar incelendi.

Serum 25-OH D3 konsantrasyonunun > 30 ng/mL olması yeterli olarak kabul edildi. Eşik değerler belirlenirken literatürdeki sistematik değerlendirmeden faydalandı. Bu sayede vitamin D düzeyi ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi araştırmayı çalışmamıza da kanıtı dayalı bir temel sağlamıştır (2). (Tablo 1)

Çalışma öncesi gerekli izinler Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ile Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'ndan alınmıştır (29/12/2021–27/7/2022). Çalışmadaki tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınmış ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalmıştır. Veri analizi için Statistica v13.5.0 (TIBCO Software Inc, Palo Alto, CA, USA; 2020) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri, medyan ve çeyreklikler kullanıldı. Kategorik yapıdaki değişkenler için sayı ve yüzdeler verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler iki bağımsız grup arasında Student's t testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler iki bağımsız grup arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategori verilen karşılaştırılmasında ki-kare testinden faydalandı. Tüm karşılaştırmalar için, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Katılımcılar retinopati saptanan 149 hasta (grup R) ve retinopati saptanmayan 147 hasta olarak iki gruba

ayrılmıştır (grup D). Hastaların 125'i (%42,2) erkek (66 hasta grup R, 59 hasta grup D), 171'i (%54,1) kadındır (83 hasta grup R, 88 hasta grup D). Grup R'deki hastaların yaş ortalaması 59,1 ± 12,7 yıl ve grup D'deki hastaların yaş ortalaması 61,6 ± 14,5 yıldır (p=0,343 ve p=0,469, sırasıyla). Her iki gruptaki hastaların diyabet süreleri değerlendirilmiş ve istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0,287). Ayrıca hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeylerine bakıldığından grup R'deki hastaların ortalaması istatistiksel olarak düşüktür (p<0,001). (Tablo 2)

Hastaların laboratuvar verileri tablo 3'de karşılaştırılmıştır. Buna göre grup R'deki hastaların açlık kan şekeri, HbA1c, BUN ve kreatinin düzeyleri grup D'deki hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (tüm parametreler için, p<0,05). Çalışmanın ana araştırma konusu olan serum 25-OH D vitamini düzeyleri ise grup R'deki hastalarda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,001).

## TARTIŞMA

DR, diyabetin en sık görülen oküler komplikasyonudur ve hastalarda körlüğün önemli nedenlerinden biridir. Komplikasyonun erken dönemi kapiller endotel hücrelerinin bazal membranının kalınlaşmasını, perisitlerin kaybını ve kapiller regülasyonun bozulmasını içerir. İlerleyen süreçte endotel bariyer fonksiyonu etkilenir, kan-retina bariyeri bozulur, sızıntı ve kapiller tıkanıklık görülür. Bu ilerlemenin neticesinde retina ödemi meydana gelir. Neovaskülarizasyon ve fibrotik hiperplazi gözlenebilir (8). Bu durum kan bileşenlerinde mikrovasküler adezyonunu arttırarak hücre hasarının oluşmasına yol açabilmektedir.

D vitamini, yağda çözünen steroid türevlerinin bir grubudur. Aktif metaboliti 1, 25-dihidroksi vitamin D3

**Tablo 1.** Vitamin D konsantrasyonu ve sınıflaması

25(OH) D konsantrasyonu	25(OH) D durumu
≤ 10 ng/mL	Ciddi yetersizlik
10–20 ng/mL	Hafif yetersizlik
20–30 ng/mL	Yetersizlik
30 ≤ ng/mL	Yeterli
100 ≤ ng/mL	Potansiyel toksisite

**Tablo 2.** Hastaların demografik verileri

		Grup R	Grup D	P
N		149	147	
Yaş (yıl)		59,1 ± 12,7	61,6 ± 14,5	0,343
Cinsiyet	Erkek (n,%)	66 (44,3)	59 (40,1)	0,469
	Kadın (n,%)	83 (55,7)	88 (59,9)	
Diabet süresi (yıl)		10 [5-15]	10 [10-15]	0,287
EİDGK (logMAR)		0,43 ± 0,19	0,56 ± 0,16	<0,001

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

**Tablo 3.** Hastaların laboratuvar verileri

	Grup R	Grup D	p
N	149	147	
AKŞ (mg/dl)	136,66 ± 33,38	107,40 ± 12,44	<0,001
HbA1c (%)	6,40 [5,9-6,9]	5,40 [5,07-5,83]	<0,001
BUN (mg/dl)	39,47 ± 9,09	30,90 ± 6,12	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,1 [1,0-1,3]	1,0 [0,8-1,1]	0,001
Ca (mg/dl)	9,48 ± 0,57	9,21 ± 1,44	0,224
P (mg/dl)	3,35 ± 0,51	3,46 ± 0,62	0,382
Proteinüri (mg/gün)	85,10 ± 88,35	76,38 ± 24,85	0,504
25(OH) D (ng/ml)	23,47 ± 7,20	30,16 ± 7,00	<0,001

AKŞ: Açlık Kan Şekerı, mg/dl: Miligram/Desilitre, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, BUN: Kan Üre Azotu.

olan D vitamini, bağışıklık sistemine ait hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. D vitamini, doğal öldürücü hücrelerin, lenfositlerin ve bazı proinflamatuvar sitokinlerin aşırı çoğalmasını engelleyerek anti-inflamatuvar etkinlik göstermektedir. Kronik enflamasyon, retina pigment epiteli (RPE)'nin protein hasarına ve dejenerasyonuna neden olabilmektedir. Bahar-Shany ve ark. D vitamininin, inflamatuvar hücreler tarafından salıverilen ve doku hasarında rol oynadığı bilinen matriks metalloproteinaz-9'un üretimini engellediğini bildirmiştir (7).

D vitamini, DR patogeneğinde baskılayıcı bir role sahiptir. Mantel ve ark. farelerde oluşturulan oksijen kaynaklı iskemik retinopati modelinde, D vitamininin aktif metaboliti olan kalsitriolün, retinal neovaskülarizasyonun güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda D vitamininin, VEGF'nin neden olduğu endotelial hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (9).

Ayrıca Albert ve ark. fareler üzerinde yapılmış olan bir çalışma ile D vitamininin endotelial hücre apoptozunu indüklediğini ve anjiyogenez sinyal yolunu kesintiye uğrattığını öne sürmüştür (10). İnsan kanser hücrelerinde D vitamininin, hipoksi ile indüklenebilir faktörün transkripsiyonunu inhibe ederek anti-anjiyogenik aktivitesine aracılık ettiği gösterilmiştir (9). Jamali ve ark. D vitamininin anjiyogenez inhibisyonu aracılığıyla kanser dahil olmak üzere bazı hastalıklara karşı önleyici etkilerini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışma ile D vitamininin vücuttaki etkilerini vitamin D reseptörü ile gösterdiğini (VDR) ve VDR'nin gözdeki retina ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka,

retina pigment epiteli ve kornea epiteli, lens, siliyer cisim ve retina fotoreseptör hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (11).

Literatür bilgileri incelendiğinde retinopati ve serum D vitamini düzeyi arasındaki ilişki üzerinde farklı görüşler mevcuttur. Bazı çalışmacılar retinopati ve D vitamini düzeyi arasında bir ilişki olduğunu savunurken bazı çalışmacılar ilişki olmadığını belirtmektedir. Sunulan çalışmada diyabetik retinopatili olan ve olmayan diyabetik hastalarda serum D vitamini düzeyleri incelenmiş olup, retinopatili hasta grubunda (grup R) D vitamini düzeyinin, retinopatili olmayan hasta grubuna göre (grup D) anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.

Luo ve ark. tarafından 13435 katılımcı ile yürütülen çalışmada D vitamini eksikliğinin DR riskini artırdığı bildirilmiştir (8). Zhang ve ark.'nın yürüttüğü 17664 katılımcılı çalışmada ise düşük D vitamini düzeyi ile artan DR şiddeti arasında bir ilişki olduğu vurgulanmıştır (12). Payne ve ark.'da özellikle DR'si olan hastalarda, diyabetes mellitusu olmayan sağlıklı kontrollere göre daha düşük D vitamini seviyelerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (13). Afarid ve ark. bir başka çalışma ile DR hastalarında D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu açıklamışlardır (14).

Bahsedilen çalışmaların aksine Reddy ve ark. D vitamini düzeyi ile diyabet arasında ilişki olduğunu ancak spesifik olarak DR ile ilişkili olmadığını ifade etmiştir (15). Yine Josef ve ark., Bonakdaran ve ark., Alcuaber ve ark.' da DR ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (16-18).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada tip 2 diyabeti olan

hastalarda 25-OH D3 vitamini düzeyi tüm gruplarda (diyabetik retinopatisi olmayan, non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan, proliferatif diyabetik retinopatisi olan) düşük bulunmuştur ancak diyabetik retinopatinin derecesi ile 25-OH D3 vitamini düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır (19).

Benzer şekilde bir başka çalışmada Tip 2 DM hastalarının %53'ünde vitamin D eksikliği ve yetersizliği saptanmıştır. Kadın cinsiyette D vitamini eksikliği erkeklerle göre yüksek sıklıkta bulunmuştur. Ayrıca HbA1c  $\leq$  %7 olan hastalarda vitamin D düzeyleri daha yüksek belirlenmiştir. Mavi Yıldız ve arkadaşları, diyabetik maküla ödemi üzerinde yaptıkları bir çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da vitamin D'nin NPDR'li hastalarda daha düşük olduğunu göstermişlerdir (20). Çalışmamızda diyabetik retinopatili olmayan diyabetes mellitus hastalarında AKŞ ve HbA1C düzeylerinin normale yakın olduğu görülmüş olup bu durum hastaların hastalıklarının "iyi kontrollü" olduğunu düşündürmektedir. Diyabetik retinopatili hastaların ise daha "kötü kontrollü" olduğu düşünülebilir. Bu çalışmamızdaki diyabetik retinopati düzeyi ile D vitamini düzeylerinin ters orantılı olması D vitamini anti-anjiojenik ve anti-enflamatuar etkisine bağlanmıştır. Ayrıca serum D vitamini düşüklüğü saptanan hastalardaki D vitamini replasman tedavisinin diyabetik retinopati seyri ve kontrolü üzerine etkili olabileceği düşünülebilir. Bu düşüncenin geniş katımlı ve prospektif çalışmalarla araştırılması önemli olabilir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, bu konuda farklı sonuçlar ortaya çıkan yayınlanmış birkaç çalışma olmasına rağmen, bilginiz dahilinde, Mersin ve çevre illeri kapsayan bölgede bu konuda herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın sınırlılıkları, nispeten kısıtlı örneklem büyüklüğü ve kesitsel tasarımıdır. Ayrıca hastaların günlük diyeti, hastalıklarının "iyi veya kötü kontrol" durumu ve hastaların ortalama kan basıncı değerleri de çalışmaya dahil edilmemiştir. D vitamini eksikliği ve DR konusundaki anlayışımızı geliştirmek için daha geniş popülasyonlara dayalı çalışma gereklidir.

Çalışmamızda, tip 2 diyabetli ve DR'li hastaların DR'si olmayanlara göre daha düşük serum D vitamini düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir.

## Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(7):1247-57.
2. Nadri G, Saxena S, Mahdi AA, Kaur A, Ahmad MK, Garg P, et al. Serum vitamin D is a biomolecular biomarker for proliferative diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous*. 2019;5(5):31-5.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
4. Bayani MA, Akbari R, Banasaz B, Saeedi F. Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(1):40-2.
5. Michaud SE, Renier G. Direct regulatory effect of fatty acids on macrophage lipoprotein lipase: potential role of PPARs. *Diabetes*. 2001;50(3):660-6.
6. Wan TT, Li XF, Sun YM, Li YB, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother*. 2015;74:145-7.
7. Bahar Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol*. 2010;222(3):729-37.
8. Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017;9(3):307-14.
9. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2000;87(3):214-20.
10. Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(5):2327-34.
11. Jamali N, Song YS, Sorenson CM, Sheibani N. 1,25(OH)2D3 regulates the proangiogenic activity of pericyte through VDR-mediated modulation of VEGF production and signaling of VEGF and PDGF receptors. *FASEB Bioadv*. 2019;1(7):415-34.
12. Zhang J, Upala S, Sanguaneko A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(2):219-24.
13. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract*. 2012;18(2):185-93.
14. Afarid M, Ghattavi N, Johari M. Serum Levels of Vitamin D in Diabetic Patients With and Without Retinopathy. *J Ophthalmic Vis*

Res. 2020;15(2):172-7.

**15.** Reddy JC, Barche A, Andrade SJ, Verma A, Lewis LE, Purkayastha J. Vitamin D Levels in Neonates With and Without Seizures: A Single Center Cross-Sectional Study. *Indian Pediatr.* 2021;58(9):839-41.

**16.** Josef R, Jitka P, Martina Z, Vlastimil K, Ivana S, Lucie DR, et al. Concentration of NK cells after  $\beta$ -glucan and vitamin D supplementation in patients with diabetic retinopathy. *Folia Microbiol (Praha).* 2020;65(4):755-61.

**17.** Bonakdaran S, Shoeibi N. Is there any correlation between vitamin D insufficiency and diabetic retinopathy? *Int J Ophthalmol.* 2015;8(2):326-31.

**18.** Alcubierre N, Castelblanco E, Martínez-Alonso M, Granado-Casas M, Esquerda A, Traveset A, et al. Vitamin D deficiency is associated with poorer satisfaction with diabetes-related treatment and quality of life in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):44-9.

**19.** Coşkun M. Tip 2 Diyabetli Hastalarda D Vitamini Düzeyi ile Retinopati Şiddetinin İlişkisi *MN Oftalmoloji* 2019;26(0):106-9.

**20.** Mavi Yıldız A, Güven D, Yıldız AA, Demir M, Olgun A. Vitamin D Seviyesinin Nonproliferatif Diyabetik Retinopatili Hastalardaki Diyabetik Maküla Ödemine Etkisi. *Journal of Retina-Vitreous.* 2016;(1):49-51.