

Yeni Tanı Prediyabetik ve Diyabetik Hastalarda Vitamin D Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Glisemik Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi*

İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL**, Murat ÇALAPKULU***, Muhammed Erkam SENCAR****,
Davut SAKIZ***** , Erman ÇAKAL*****

Öz

Amaç: Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), bozulmuş beta hücre fonksiyonu ve artan insülin direnci ile ilişkilidir ve D vitamininin bu yolları etkilediğine dair kanıtlar vardır. Prediyabet ise T2DM için ana risk faktörüdür. 25-hidroksivitamin D (25OHD) seviyeleri diabetes mellitus ve metabolik sendromu olan obez bireylerde daha düşüktür. Bu çalışmada prediyabetik ve T2DM hastalarda vitamin D düzeyinin değerlendirilmesi ve glisemik parametreler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan 208 hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar OGTT sonucuna göre normal, prediyabet ve diyabet olarak üç gruba ayrıldı. Bu üç grup arasında 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyi karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma sonucunda Ortalama 25OHD düzeyi 15,1±6,5 ng/mL olup prediyabetik ve T2DM hastalarda serum 25OHD düzeyinin daha düşük bulundu. Serum 25OHD düzeyi ile açlık kan şekeri (r:-0,327, p:0,001) ve HbA1c (r:-0,251, p:0,012) arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda prediyabetik ve diyabetik hastalarda D vitamini düzeyinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu görüldü. D vitamini desteğinin glikoz metabolizması üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 22.08.2022 & **Kabul / Accepted:** 07.07.2023

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1165573>

* Makale 29 Ekim-1 Kasım 2020 tarihleri arasında yapılan 19. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

** Sorumlu yazar, Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye. E-posta: ilknur_dr@yahoo.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3999-6426>

** Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye. E-posta: calapkulumurat89@gmail.com **ORCID** <https://orcid.org/0000-0002-7445-2275>

*** Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye. E-posta: erkamsencar@gmail.com **ORCID** <https://orcid.org/0000-0001-5581-4886>

**** Uzm. Dr., Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Mardin, Türkiye. E-posta: davut.dr@hotmail.com **ORCID** <https://orcid.org/0000-0003-1480-888X>

***** Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye. E-posta: ermancakal@hotmail.com **ORCID** <https://orcid.org/0000-0003-4455-7276>

ETİK BİLDİRİM: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay Tarihi: 30.11.2020, Karar No: 99/05).

Anahtar Sözcükler: Hiperglisemi, diabetes mellitus, tip 2, D vitamini eksikliği.

Evaluation of Vitamin D Level in New Diagnosis Prediabetic and Diabetic Patients and Investigation of Its Relationship with Glycemic Parameters

Abstract

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with impaired beta cell function and increased insulin resistance, and there is evidence that vitamin D affects these pathways. Prediabetes is the main risk factor for T2DM. 25OHD levels are lower in obese individuals with diabetes mellitus and metabolic syndrome. In this study, it was aimed to evaluate the vitamin D level in prediabetic and T2DM patients and to examine its relationship with glycemic parameters.

Method: In this study, 208 patients who underwent an oral glucose tolerance test (OGTT) were retrospectively screened. These patients were divided into three groups according to OGTT results as normal, prediabetes and diabetes. The 25-hydroxyvitamin D (25OHD) level was compared between these three groups.

Results: At the end of the study, the mean 25OHD level was 15.1 ± 6.5 ng / mL, and serum 25OHD level was found to be lower in prediabetic and T2DM patients. Negative correlation was found between serum 25OHD level and fasting blood glucose ($r = -0.327$, $p = 0.001$) and HbA1c ($r = -0.251$, $p = 0.012$).

Conclusion: In our study observed that the level of vitamin D in prediabetic and diabetic patients is lower than in the healthy group. There is a need to evaluate the effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism.

Keywords: Hyperglycemia, diabetes mellitus, type 2, vitamin D deficiency.

Giriş

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), insülin etkisine karşı direnç, yetersiz insülin sekresyonu veya her ikisinin etkisi sonucu gelişen ve hiperglisemi ile karakterize heterojen kompleks bir metabolik bozukluktur. T2DM, yaşam kalitesini ve sağkalımı azaltan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, prevalansı küresel olarak tüm dünyada artmaktadır¹ ve tüm vakaların yaklaşık % 90'ını oluşturan en yaygın diyabet türüdür. Prediyabet ise gelecekte T2DM ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişme riskinin göstergesidir. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG), normal aralığın üzerinde olup önerilen diyabet tanı eşiğinin altındaki yüksek kan şekeri seviyelerini ifade eder. Prediyabet T2DM için ana risk faktörüdür. Normal glukoz toleransı olan kişilere kıyasla diyabet riski BAG için 4-7 kat ve BGT için 6 kat artmaktadır².

D3 vitamini ciltte UV ışığının etkisi altında 7-dehidrokolesterolden yapılır. D vitamini önce 25 hidroksivitamin D'ye (25OHD), ardından 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)2D) metabolize edilir. D vitamininin aktif metaboliti olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25(OH)2D vitamini, sadece kalsiyum ve fosfat homeostazını değil, aynı zamanda hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını da düzenler ve bağışıklık yanıtlarında da önemli bir role sahiptir. 25OHD, D vitamininin

dolaşımdaki başlıca formudur, serum konsantrasyonu D vitamini durumunu belirlemek için bir biyobelirteç olarak kullanılır³.

D vitamininin insülin duyarlılığını etkilemesinin birkaç yolu vardır. 1,25(OH)₂D, insülin reseptörlerinin ekspresyonunu uyardığı düşünülmektedir ve bu da insülin duyarlılığını etkileyecektir. 1,25(OH)₂D, insüline duyarlı hücrelere girer ve insan insülin reseptörü gen promotör bölgesinde bulunan VDR-retinoik asit X reseptörü (RXR) kompleksini aktive eden vitamin D reseptörü (VDR) ile etkileşime girer. Sonuçta insülin reseptörü geninin transkripsiyonel aktivasyonu ile toplam insülin reseptör sayısını artırır. 1,25(OH)₂D, iskelet kası ve yağ dokusunda yağ asitlerinin metabolizmasını düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör deltayı (PPAR- δ) aktive ederek insülin duyarlılığını artırabilir. 1,25(OH)₂ D'nin insülin duyarlılığı üzerindeki bir başka potansiyel etkisi, hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki düzenleyici rolü sayesinde ortaya çıkabilir. Kalsiyum, kas ve yağ gibi insüline yanıt veren dokulardaki insülin aracılı hücre içi süreçler için gereklidir ve optimal insülin aracılı işlevler için dar bir hücre içi kalsiyum aralığı gereklidir. Hedef dokularındaki hücre içi kalsiyumdaki değişiklikler, bozulmuş insülin sinyal transdüksiyonu yoluyla, glukoz taşıyıcı aktivitesinde azalmaya yol açarak periferik insülin direncine katkıda bulunabilir⁴.

Prediyalet patogeneğinde rol oynayan faktörler T2DM ile benzerdir. Bunların başında genetik yatkınlık, çevresel faktörler, insülin sekresyonunda defektler ve insülin direnci gelir. Hiperglisemi ise oksidatif strese ve proinflamatuvar faktörlerin upregülasyonuna neden olur. Bu nedenle T2DM ve prediyalet kronik inflamatuvar bir durumdur. D vitamini tip 2 diyabetli hastalarda sistemik inflamasyonun etkilerini çeşitli şekillerde doğrudan veya dolaylı olarak azaltabilir. Aşkar diyabeti olmayan metabolik sendromlu hastalarda D vitamini replasmanının IFN-gamma düzeylerini azalttığı, hiperglisemi ve BKİ üzerine pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir⁵. D vitamini ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen ve çoğu, D vitamini durumu (25OHD konsantrasyonu) ile diyabet arasında ters bir ilişki olduğunu bildiren birçok kesitsel gözlemsel çalışma vardır. Bu türden en büyük kohortlardan biri, 25OHD konsantrasyonu ile diyabet prevalansı arasında ters bir ilişki olduğunu bildiren, ABD'deki Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES)'dir⁶. Benzer şekilde bu ters ilişki Avrupa ve Çin'deki diğer büyük kohortlarda da gösterilmiştir^{7,8}.

Bu çalışmada prediyaletik ve diyabetik hastalarda vitamin D düzeyinin değerlendirilmesi ve vitamin D düzeyinin glisemik parametreler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onayı almıştır (No: 30.11.2020 - 99/05). Tüm işlemler Helsinki Deklarasyonu'nun etik kurul ve ilkelerine göre gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada 2018-2020 yılları arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğine başvuran ve 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan 312 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Serum 25OHD düzeyi ölçülmüş 208 hasta çalışmaya dahil edildi. 25OHD replasmanı alan, 25OHD metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olan ve çalışmadan önce 25OHD düzeyi ölçümü olmayan 104 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Serum total 25OHD, Beckman Coulter UniCel DxI 800 immünoanaliz sistemleri kullanılarak ölçüldü (Beckman Coulter Inc. Brea, California, USA). Referans değerleri 25OHD için 10-42 ng/mL'dir. HbA1c yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemiyle ölçüldü. Hastalar, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tanı kriterlerine göre normal, prediyabet ve tip 2 diyabet olarak üç gruba ayrıldı. Buna göre açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl arasında ise bozulmuş, açlık glukozu (BAG), oral glukoz tolerans testi sonrası 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT), APG \geq 126 mg/dL veya OGTT testinde 2.saat glukoz \geq 200 mg/dL ise T2DM kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (versiyon 21.0, SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (%) ile özetlendi. Normal dağılıma sahip devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) değerler olarak, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler median (min-max) değerler olarak ifade edildi. Normal dağılım varsayımın sağlanması durumuna göre bağımsız gruplar için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için ise LSD post test kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Vitamin D düzeyine etki eden faktörleri saptamak için doğrusal regresyon analizi yapıldı. Duyarlılık ve özgüllük değerlendirilmesinde receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanıldı. İstatistiksel açıdan $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların 46'sı (%22,1) erkek ve 162'si (%77,9) kadındı. Yaş ortalaması 48,8 \pm 12,5 yıl olup ortalama yaş erkeklerde 47,6 \pm 12,3, kadınlarda 52,8 \pm 12,4 idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, Beden Kütle İndeksi (BKİ) açısından anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve laboratuvar değerleri

	Normoglisemik	Prediyalet	T2DM	p
Yaş	47 (21-69)	49 (26-72)	51 (31-68)	0,06
BMI	27,6 (21,6-40,4)	28,5 (22,4-46)	28,6 (25-46)	0,083
Cinsiyet (K/E)	51(83,6)/10(16,4)	72(%76,6)/22(%23,4)	39(%73,6)/14(%26,4)	0,403
HbA1c (%)	5,7±0,4	6±0,3	6,5±0,3	<0,001*
APG (mg/dL)	91±6,5	109,9±8,6	122,5±16	<0,001**
TPG (mg/dL)	92,4±23,8	136,3±31,5	202,6±55	<0,001***
25OHD(ng/mL)	17,9±7,5	14,8±5,7	11,6±4,6	<0,001****

APG: Açlık plazma glukozu, TPG: Tokluk plazma glukozu, K: kadın, E:Erkek

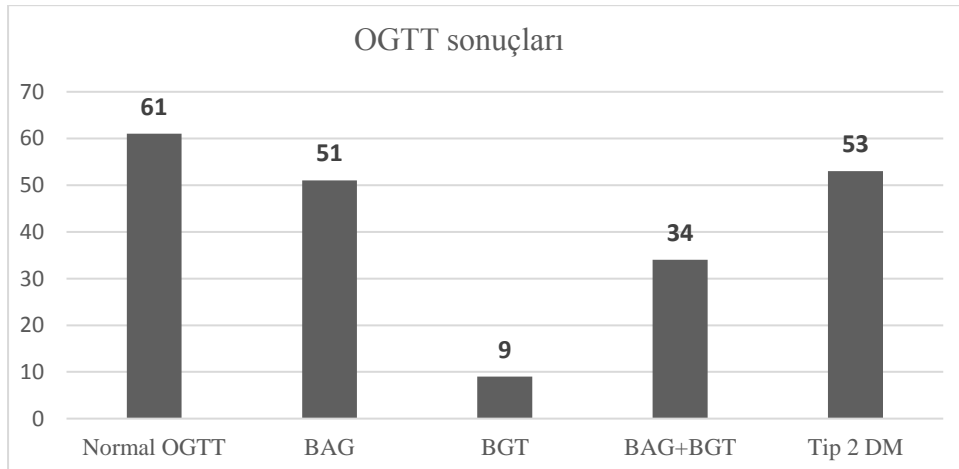
* Normoglisemik&Prediyalet p:<0,001; Normoglisemik&T2DM p:<0,001; Prediyalet&T2DM p:<0,001

** Normoglisemik&Prediyalet p:<0,001; Normoglisemik&T2DM p:<0,001; Prediyalet&T2DM p:<0,001

*** Normoglisemik&Prediyalet p:<0,001; Normoglisemik&T2DM p:<0,001; Prediyalet&T2DM p:<0,001

**** Normoglisemik&Prediyaletp:0,03; Normoglisemik&T2DM p:<0,001; Prediyalet&T2DM p:0,037

Çalışmaya dahil edilen hastaların 61'inde (%29,3) disglisemi saptanmazken, 94 (%45,1) hastada prediyalet, 53 (%25,5) hastada tip 2 diyabet saptandı. Prediyaletik hastaların 51'inde (%24,5) bozulmuş açlık glukozu (BAG), 9'unda (%4,3) bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve 34'ünde (%16,3) BAG ve BGT tespit edildi (Şekil 1).

Şekil 1. Oral glukoz tolerans testi sonucunda göre katılımcıların dağılım grafiği

OGTT: Oral glukoz tolerans testi BAG: Bozulmuş, açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, DM:Diabetes mellitus

Ortalama 25OHD düzeyi $15,1\pm 6,5$ ng/mL olup normoglisemik grupta $17,9\pm 7,5$ ng/mL, prediyabetik grupta $14,8\pm 5,7$ ng/mL ve tip 2 diyabetik grupta $11,6\pm 4,6$ ng/mL olarak saptandı. Serum 25OHD düzeylerinde mevsimsel farklılık saptanmadı (Tablo2).

Tablo 2. Çalışma grubunun vitamin D düzeyinin mevsimsel dağılımı

	n	Medyan (ng/mL)	Minimum-Maksimum	p value
Yaz	39	18,25	7,23-30,15	0,139
Sonbahar	42	14,10	8,74-33,7	
Kış	79	13,63	4,63-38,06	
İlkbahar	48	12,64	3,17-30,8	
Total	208	13,75	3,17-38,06	

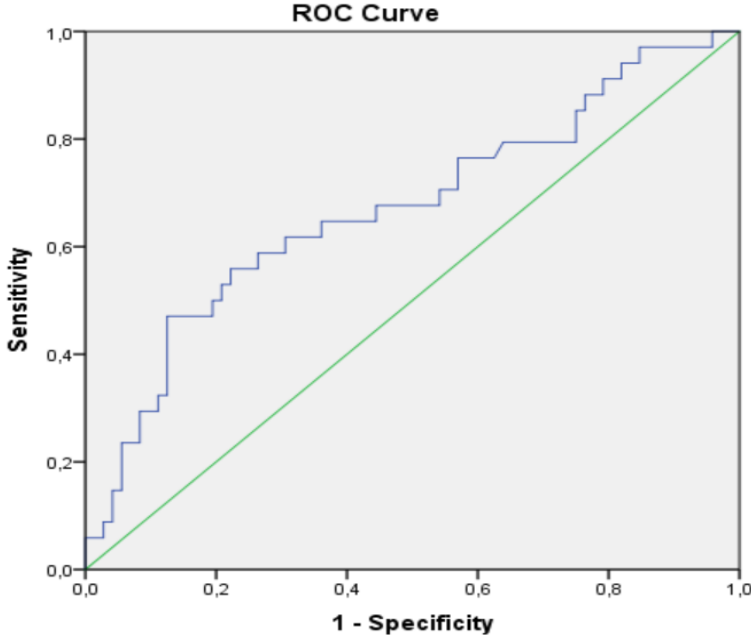
25OHD düzeyi ile açlık kan şekeri ($r:-0,327$, $p:0,001$) ve HbA1c ($r:-0,251$, $p:0,012$) arasında negatif korelasyon mevcuttur (Tablo 3).

Tablo 3. Vitamin D düzeyi ile glisemik parametrelerin korelasyon analizi

		25(OH)D	APG	TPG	HbA1c	BMI
25(OH)D	r değeri	1,000	-0,327	-0,180	-0,251	-0,115
	p değeri		0,001	0,067	0,012	0,241

APG: Açlık plazma glukozu, TPG: Tokluk plazma glukozu

Tokluk kan şekeri ile 25(OH)D arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca doğrusal regresyon analizinde, vücut kitle indeksi, yaş, açlık plazma glukozu, HbA1c ve 25OHD düzeyi ile oluşturulan modelde sadece 25OHD ile açlık plazma glukozu arasında ilişki saptandı ($R^2 :0,134$, $p:0,015$). 25OHD düzeyi için yapılan ROC analizinde, glukoz metabolizma bozukluğu (prediyabet veya diyabet) olanlarda 25OHD eşik değeri 13.5 ng/mL alındığında duyarlılık %67,6, özgüllük %56 olarak saptandı (Şekil 2).

Şekil 2. Glisemik metabolizma bozukluğu ve 25OHD ilişkisi

Tartışma

T₂DM, beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncinden kaynaklanır, D vitamininin bu yolları etkilediğine dair kanıtlar vardır. Klinik öncesi çalışmalara göre, D vitamininin, insülin sekresyonu, beta hücre sağkalımı ve beta hücrelerinde kalsiyum akışında düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bir dizi çalışma, D vitamini eksikliğinin sıçan pankreas beta hücrelerinde glukoz aracılı insülin sekresyonunu bozduğunu, D vitamini takviyesinin ise glukozla uyarılan insülin sekresyonunu geri kazandığını göstermiştir⁹⁻¹³. Vitamin D düzeyinin glisemik parametreler ile ilişkisini incelemeyi amaçlayan bu çalışmada, T₂DM ve prediyabetik hastalarda serum 25OHD düzeyini normoglisemik gruptan daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde gözlemsel çalışmalar, serum 25(OH)D düzeyi ile özellikle prediyabetik bireylerde T₂DM gelişimi arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir^{14,15}. Pittas ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmada yüksek plazma 25OHD düzeyi, yüksek riskli hastalarda daha düşük diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada katılımcılar ortalama 2,7 yıl takip edilmiş ve 25OHD'de her 5 ng/mL'lik artış için, diyabete ilerleme riskinde %13'lük bir azalma saptanmıştır (HR 0,87 [95% CI 0,82–0,92]; p:0,0001). Ayrıca katılımcılar 25OHD düzeyine göre düşük (ortanca 25OHD=12,8 ng/mL), orta (ortanca 25OHD=20,9 ng/mL) ve yüksek (ortanca 25OHD=30,1 ng/mL) olarak sınıflandırıldığında, yüksek 25OHD düzeyine sahip grupta düşük olanlara göre diyabet risk %39 daha düşük saptanmıştır¹⁶. Niroomand ve arkadaşları prediyabet ve D vitamini eksikliği olan hastalarda yüksek doz D₃ vitamini takviyesinin insülin duyarlılığını iyileştirebileceğini ve diyabete ilerleme hızını azaltabileceğini göstermiştir¹⁷. Gonzalez-Molero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise diyabet insidansı, 25OHD ≤18,5 ng/mL olan kişilerde %12,4 iken 25OHD >18,5

ng/mL olan kişilerde %4,7 idi. Dört yıllık takip sırasında diyabet olma olasılığı, 25OHD düzeyi daha yüksek olan deneklerde anlamlı olarak daha düşüktü [OR=0.17 (0,05-0,61)] ve 25OHD>30 ng/mL olan deneklerin hiçbirinde diyabet gelişmedi¹⁸.

76.220 katılımcı ve 4.996 T2DM vakasını içeren toplam 21 prospektif çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 25OHD seviyelerinin en yüksek ve en düşük kategorisi karşılaştırıldığında, tip 2 diyabet gelişimi için rölatif risk 0,62 (%95 CI 0,54-0,70) saptanmıştır. Ayrıca 25OHD seviyelerindeki her 10 nmol/L'lik artışın %4 daha düşük T2DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş, serum 25OHD düzeyi 50 nmol/L (20 ng/mL)'ye yaklaştığında daha düşük T2DM riski ortaya çıktığı saptanmıştır¹⁴. Bu çalışmada serum 25OHD cut-off düzeyini 13,5 ng/mL alındığında, glukoz metabolizma bozukluğu gelişme riski için duyarlılığı %67,6, özgülülüğü %56 saptanmıştır.

D vitamini, pankreas beta hücrelerindeki reseptörü (VDR) aracılığı ile beta hücre fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir. Fonksiyonel bir VDR'ne sahip olmayan fareler, glukoz yüklemesini takiben bozulmuş bir insülin sekresyonu gösterir. Bu durum beta hücresi tarafından insülin sentezinde bir azalma ve buna bağlı depolanmış insülin miktarında bir azalma ile ilişkilidir⁴. Hipergliseminin önlenmesi endojen (öncelikle hepatik) glukoz üretiminin baskılanması, splanknik dokular tarafından glukoz alımının uyarılması ve başta kas olmak üzere periferik dokular tarafından glukoz kullanımının uyarılmasına bağlıdır. Karaciğerdeki insülin direnci, açlıktaki hem hiperinsülinemi hem de hiperglisemiye rağmen aşırı glukoz üretimiyle kendini gösterir. Bu artmış hepatik glukoz çıkışı, tip 2 diyabetik bireylerde yüksek açlık plazma glukoz konsantrasyonunun birincil belirleyicisidir. Bu çalışmada 25OHD düzeyi ile açlık kan şekeri (r:-0,327, p:0,001) ve HbA1c (r:-0,251, p:0,012) arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Mitri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 16 hafta boyunca günde 2.000 IU kolekalsiferol ve 800 mg kalsiyum karbonat ile desteklenen, aşırı kilolu/obez prediyabetik 92 yetişkinde D vitamini takviyesi pankreas hücre fonksiyonunda iyileşme ile ilişkilendirildi¹⁹. Ayrıca T2DM riski yüksek olan bu popülasyonda, D vitamini takviyesi ile HbA1c artışını azaltma yönünde bir eğilim saptadıklarını bildirdiler. Zitterman ve arkadaşlarının çalışmasında da serum 25OHD seviyeleri, ortalama kan şekeri konsantrasyonları ve insülin direncinin şiddeti ile ters orantılı bulundu²⁰. 753 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada ise serum 25OHD düzeyi <40 nmol/L olanlarda, 25OHD >40 nmol/L olanlara göre açlık glukoz seviyeleri daha yüksek bulundu²¹. Pittas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kombine vitamin D3 (700 IU/gün) ve kalsiyum karbonat (500 mg/gün) takviyesinin BAG olan kişilerde insülin direncinde (HOMA-IR) ve açlık plazma glukozundaki artışı önlediği gözlenmiştir²². Bu çalışmanın sonuçlarına göre, D vitamini desteğinin potansiyel etkisi, prediyabet gibi diyabet için yüksek riskli olan kişilerde daha belirgin görünmektedir. Bu da D vitamininin sadece diyabet için yüksek risk taşıyan kişilerde fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada 3 yıl süreyle takip edilen hastaların APG'ndaki azalma, Diyabet Önleme Programında metformin veya yaşam tarzı ile elde edilen sonuçlarla benzer bulunmuştur²³. 83.779 kadından oluşan bir kohort çalışması olan Nurses

Health Study'de, 20 yıllık takip sırasında 4.843 T2DM vakası bildirilmiştir. Bu çalışmada en yüksek D vitamini takviyesine karşı en düşük D vitamini kullanımında T2DM gelişimi için rölatif risk (RR) 0,87 saptanmıştır²⁴.

Norveç'te yapılan popülasyona dayalı bir çalışma, yüksek BKİ ile düşük serum 25OHD seviyeleri arasında güçlü bir ters ilişki olduğunu göstermiştir²⁵. Bu çalışmada gruplar arasında BKİ farklı olmayıp, serum 25OHD düzeyi ile BKİ arasında bir ilişki saptamadık. Benzer şekilde, üstelik zayıf, fazla kilolu, obez ve morbid obez, normoglisemik ve prediyabetik veya diyabetik 118 katılımcı ile obez, normoglisemik ve prediyabetik veya diyabetik 30 bireyin karşılaştırıldığı kesitsel bir çalışmada, 25OHD seviyelerinin, BKİ'den bağımsız olarak, prediyabetik veya diyabetik bireylerde azaldığı ve bunun HOMA-IR ve APG ile yakından ilişkili olduğu saptandı²⁶. Bu sonuçlar, D vitamini eksikliğinin obeziteden daha çok karbonhidrat metabolizması ile ilişkili olduğunu düşündürür.

Sonuç olarak, bu çalışmada prediyabetik ve T2DM hastalarda serum 25OHD düzeyinin normoglisemik bireylere göre daha düşük olduğu, serum 25OHD düzeyi ile HbA1c ve APG arasında ters korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. D vitamininin diyabet riskini modüle etmede rolü olduğunu gösteren çok sayıda gözlemsel çalışma söz konusudur. Bununla birlikte T2DM riskinin azalması ile ilişkili optimal serum 25OHD konsantrasyonu net değildir. Ancak bu etkiler esas olarak D vitamini eksikliği ve başlangıçta bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda görülür. Bununla birlikte, T2DM geliştikten sonra, D vitamini hastalığın seyrinde çok fazla bir fark yaratmaz çünkü diğer faktörler D vitamininin yararlarını etkisiz hale getirebilir.

Sonuç

Beta hücrelerinde insülin sekresyonunun bozulması ve insülin rezistansı T2DM gelişiminde etyopatogenezden sorumlu faktörler olarak kabul edilir. Hiperglisemi ve artan yağ asitleri nedeniyle gelişen lipotoksisite ve glukotoksisite insülin sekresyon bozukluğuna neden olur. D vitamini, insülin sekresyonunda, beta hücre sağkalımında ve beta hücresi içindeki kalsiyum akışında düzenleyici rol oynar. Ayrıca D vitamini, insülin reseptör ekspresyonunu uyararak, PPAR-deltayı aktive ederek ve hedef dokularda hücre içi kalsiyumdaki değişikliklere bağlı gelişen bozulmuş insülin sinyal iletimini düzelterek insülin duyarlılığını artırır. Gözlemsel çalışmalarda D vitamini ve diyabet gelişimi arasındaki potansiyel ilişki ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. D vitamini takviyesi ile risk azalması çelişkili görünse bile, artan prediyabet popülasyonunda uygulandığında halk sağlığı üzerinde önemli etkileri olabilir. Bu nedenle D vitamini takviyesinin glukoz metabolizması üzerine etkisinin değerlendirildiği prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Beyanlar

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay Tarihi: 30.11.2020, Karar No: 99/05).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: İ.Ö.Ü.; Veri toplama ve işleme: M.Ç., M.E.S., I.Ö.Ü., D.S.; Analiz ve verilerin yorumlanması: İ.Ö.Ü., M.Ç., E.Ç; Makalenin yazılması: İ.Ö.Ü. Tüm yazarlar makalenin son şeklini okuyup onayladıklarını beyan etmişlerdir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi: Bu çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation Atlas 9th-2019. <https://diabetesatlas.org>, November 2019, ISBN: 978-2-930229-87-4
2. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic over view and meta analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(3):305-312.
3. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014;(3)21:319-329.
4. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *Faseb J.* 2003;17(3):509-511.
5. Aybal YB, Baş S, Eker P, et al. The effect of vitamin d on interferon-gamma and biochemical parameters in patients with metabolic syndrome. *Haydarpaşa Numune Med J.* 2023;63(2):132-136.
6. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813-2818.
7. 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.
8. Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care.*

- 2009;32(7):1278–1283.
9. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 1980;209(4458):823–825.
 10. 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):1511–1518.
 11. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest*. 1984;73(3):759–766.
 12. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, et al. Effect of vitamin D₃ on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. *Acta Endocrinol*. 1984;105(4):528–533.
 13. Cade C, Norman AW. Vitamin D₃ improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology*. 1986;119(1):84–90.
 14. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422–1428.
 15. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, Dawson-Huges B. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3721-3733.
 16. Pittas AG, Nelson J, Mitri J, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: An ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2012;35(3):565–573.
 17. Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:1-9.
 18. Gonzalez-Molero I, Rojo-Martinez G, Morcillo S, et al. Vitamin D and incidence of diabetes: a prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2012;31(4):571-573.
 19. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):486-494.
 20. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):39-48.

21. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BEC. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol.* 2005;62(6):738–741.
22. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* 2007;30(4):980–996.
23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403.
24. Lips P, Eekhoof M, Schoor VN, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:280-285.
25. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177-189.
26. Clemente-Postigo M, Munoz-Garach A, Serrano M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: Relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):E591-95.