

## Rapor

# D vitamini ve Tip 2 diyabet

Arda Karagöl<sup>a</sup>, Nazlı Atak<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD., Ankara

<sup>b</sup>Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD., Ankara

Geliş tarihi: 26.02.2016, Kabul tarihi: 28.11.2016

## Özet

Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabet ile D vitamini yetersizliği arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesidir. Tip 2 diyabet (T2D) morbidite ve mortalitesi giderek artmaktadır. T2D ve komplikasyonlarının tedavisinde ilerleme kaydedilmesine rağmen, hastalık yükünün giderek artması, korunmada yeni yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ekolojik kanıtlar, D vitamini yetersizliğinin belirgin olduğu az güneş alan bölgelerde, diyabet sıklığının arttığını göstermiştir. D vitamini son zamanlarda T2D'in etiyopatogenezi ve önlenmesinde giderek artan bir şekilde gündeme gelmektedir. Yetersizliğinin T2D riskini arttırdığı belirtilmekle birlikte, nedensel ilişki ile ilgili kanıtlar, yeterli sayıda yüksek kalitede randomize kontrollü çalışmalar bulunmadığı için sınırlıdır. Korunmada yaşam biçimi ve davranışlarının değiştirilmesi yüksek riskli bireylerde önemli bir yaklaşımdır. Ek olarak 25(OH)D3 düzeyinin artırılması da, T2D'in önlenmesi ve tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olabilir. Bu konuda bazı önemli sonuçlara ulaşılmış olsa da ileriye dönük geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** D vitamini, Tip 2 diyabet, D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği, korunma

## Vitamin D and Type 2 Diabetes

### Abstract

This report discussed the potential association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes. The morbidity and the mortality of type 2 diabetes (T2D) is increasing. Although some progress has been achieved in the treatment of its complications, the increase in the burden of

**Sorumlu Yazar:** Nazlı Atak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD., Ankara.

Tel: 0 312 363 89 90 / 8601, E-mail: [nazliatak64@yahoo.com](mailto:nazliatak64@yahoo.com)

the disease, leads to the requirement of new approaches in prevention. The ecological evidence has shown that the prevalence of T2D has increased in the sunny places where vitamin D deficiency is prominent. Recently, vitamin D has increasingly come onto the agenda in the etiopathogenesis and the prevention of T2D. Although it has been shown that vitamin D deficiency increases the risk of T2D, the body of evidence is not sufficient to demonstrate a cause-effect relationship since high quality randomised controlled trials are lacking. The change in life style and behaviors of the high-risk individuals are important. Additionally, it may prove to be a promising approach in the prevention and treatment of T2D to increase the level of 25(OH)D<sub>3</sub>. Although some remarkable outcomes have been reported, future large-scale investigations are still needed.

**Keywords:** Vitamin D, Type 2 diabetes, Vitamin D insufficiency, Vitamin D deficiency, prevention

## **Giriş**

D vitamini, insülin salınımı ve faaliyeti üzerindeki etkisi nedeniyle glikoz metabolizmasını düzenlemektedir. Ekolojik kanıtlar, D vitamini yetersizliğinin belirgin olduğu az güneş alan bölgelerde, diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıkların sıklığının arttığını göstermiştir. Çok yakın zamanda yapılan yeni çalışmalara göre, değişen D vitamini ve kalsiyum dengesinin, tip 2 diyabetin (T2D) gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup>

### *D vitamini fizyolojisi:*

D vitamini, çok işlevli bir hormon olup,<sup>2-4</sup> bağışıklık sisteminin regülasyonundan iyon metabolizmasına kadar birçok temel fonksiyonu etkilemektedir. Asıl görevi, iskelet sisteminde kalsiyum ve fosfat dengesini düzenlemesi ve kemik mineralizasyonu olup, iskelet dışı görevleri de bulunmaktadır.<sup>5-7</sup> Vitaminin insandaki temel kaynağının güneş ışınlarına maruziyet olduğu bilinmektedir. Yağda çözünmekte ve yağ dokusunda depolanmaktadır.<sup>8,9</sup> Günlük D vitamini ihtiyacının ancak %30'u besinlerle, geri kalanı da epidermiste bulunan dehidrokolesterolün güneş ışığıyla fotokimyasal tepkimeye girmesi sonucu karşılanmaktadır.<sup>8</sup> Bu endojen sentez sırasında epidermiste bulunan

dehidrokolesterol 7-dehidrokolesterole dönüşmekte; 7-dehidrokolesterol, karaciğerde 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub>'e [25(OH)D<sub>3</sub>]; böbreklerde de vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>'e [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] dönüşmektedir.<sup>8-10</sup> Serumda bulunan 25(OH)D<sub>3</sub>, D vitamini reseptörlerine bağlanarak ince bağırsaklardan kalsiyum ve fosforun; böbreklerden de kalsiyumun geri emilimini arttırarak plazma mineral dengesini ve kemik gelişimini düzenlemektedir.<sup>8</sup> Bu mekanizmanın işleme, paratiroid bezlerini doğrudan inhibe ederek parathormon düzeyini azaltmakta ve serum kalsiyum miktarının artmasını sağlamaktadır.<sup>11</sup> Kolekalsiferol, öncelikle yağ dokusunda depolandığından, vücut yağ oranının artması, kolekalsiferolün biyoyararlılığını azaltmaktadır.<sup>5</sup> Aktif metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> olmasına rağmen, serum D vitamini düzeyi, alım ve endojen üretim; yarılanma ömrü uzun olan ve depo D vitamini düzeyini yansıtan<sup>5</sup> serum 25 hidroksi D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] düzeyi ile değerlendirilmektedir.<sup>8-10</sup>

Tablo 1'de serum 25(OH)D<sub>3</sub> değerlerine göre D vitamini durumu verilmektedir.<sup>12</sup>

D vitamini yetersizliği ve eksikliği için kesme noktası 20 ng/mL olup,<sup>13</sup> 50 ng/mL ve üzeri yeterli kabul edilmektedir.<sup>14</sup>

**Tablo 1.** Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyine göre D vitamini durumu

Serum 25(OH)D <sub>3</sub> Değerleri		D Vitamini Durumu
ng/mL	nmol/L	
<12	< 30	D vitamini eksikliği (deficiency)
12-20	30-50	D vitamini yetersizliği (insufficiency)
≥ 20	≥ 50	Yeterli D vitamini düzeyi
> 50	> 125	Potansiyel olumsuz etkiler

*Tip 2 diyabet gelişiminde D vitaminin rolü:*

T2D ve D vitamini ilişkisi, ilk kez Gedik ve Akalın tarafından 1986 yılında D vitamini eksikliği olan görece dört sağlıklı kişide, insülin salınımının bozulması ve 6 ay süre ile D vitamini verildikten sonra insülin salınımının normale döndüğünün belirlenmesi ile gündeme gelmiştir.<sup>15</sup>

D vitamini ile T2D arasındaki fizyolojik ilişki detaylı bir şekilde incelenmiştir. Yetersizliği, glukagon salınımını değiştirmeden elektrik bağımlı seçici olmayan Ca<sup>2+</sup> kanalları üzerinden hücre içi Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunu artırarak insülin salınımını azaltmaktadır.<sup>8,14</sup>

D vitamini reseptörleri; beta hücrelerinde ve periferde, insüline cevap veren iskelet kası ile yağ dokusu gibi hedef dokularda ve çeşitli hücrelerde bulunmaktadır.<sup>12,16-18</sup> D vitamini, beta hücrelerinde bulunan reseptörleri uyararak insülinin salınmasını ve pankreasta bulunan D vitamin bağımlı kalsiyum bağlayan proteinlerin aktifleşmesini sağlamaktadır.<sup>8,19</sup> Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, D vitamininin glikoza cevap olarak glikoz toleransının sürdürülmesi için gerekli olan normal insülin salınımından sorumlu olduğunu göstermiştir.<sup>8</sup>

Bazı çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin, mikrovasküler komplikasyonlardan çok, makrovasküler

komplikasyonlara neden olduğu belirtilmiştir.<sup>19</sup>

T2D; insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu gibi iki temel metabolik eksiklik sonucu ortaya çıkmaktadır.<sup>13</sup> Hayvan çalışmaları vitaminin, insülin duyarlılığı ve salınımı ile glikoz toleransının sürdürülmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir.<sup>10</sup>

*a) İnsülin direnci:* D vitamini reseptörleri, yağ dokusu ve iskelet kasında bulunmakta olup, periferik insülin duyarlılığının belirlenmesinde rol oynamaktadır.<sup>12</sup> D vitamini insülinin işlevini, insülin reseptörünün ifadesini güçlendirerek ya doğrudan ya da hücre içi ve hücre dışı kalsiyum akışını değiştirerek dolaylı etkilemektedir.<sup>16</sup> Kalsiyum, insülinle tepkimeye giren iskelet kası ve yağ dokusu gibi insüline cevap veren dokularda, hücre içi süreçlerde etkili olup, Ca<sup>+2</sup>'un oldukça dar bir aralıkta değişmesi, insülinin optimal düzeyde işlev görmesini sağlamaktadır. Bu nedenle temel olarak insülinin hedef dokularındaki hücre içi Ca<sup>+2</sup>'un değişmesi, periferik insülin direncine yol açarak insülin sinyalizasyonunu bozmakta ve glikozu hücre içine taşıyan Glut-4 aktivitesinin azalmasına yol açabilmektedir.<sup>20-22</sup>

D vitamini yetersizliğinde, kalsiyum emilimi azaldığı için, sekonder olarak

parathormon salgılanmakta; böbreklerden kalsiyum geri emilimi artmaktadır. Bu durum, hücre içi kalsiyum düzeyini arttırarak insülinin hedef hücrelerde işlev görmesi için gerekli olan hücre içi kalsiyum akışının algılanmasını inhibe etmekte ve insülin duyarlılığını azaltmaktadır.<sup>12</sup> İnsülin duyarlılığının azalması, paratiroid hormon salınımını arttırmaktadır.<sup>10</sup> D vitamini yetersizliği, paratiroid hormon salgılanmasına neden olarak hücre içi kalsiyum artışına yol açmaktadır. Uzamış hücre içi kalsiyum yüksekliği, insülinin hedef hücrelerde etkimesi için gerekli olan hücre içi kalsiyum akışını algılanmasını inhibe etmektedir.<sup>10</sup> Bu şekilde düşük D vitamini düzeyinin bir sonucu olarak artan parathormon, beta hücrelerinden insülin salınımını olumsuz etkilemektedir.<sup>19</sup>

*b) Beta hücre disfonksiyonu:* D vitamini, bazal insülin salınımını etkilememekle birlikte, glikoz artışına cevap olarak salınan insülin düzeyini etkilemektedir.<sup>16</sup> D vitamininin dolaşımdaki aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; beta hücrelerindeki D vitamini reseptörlerine bağlanarak hücre dışı ve hücre içi kalsiyum akışını düzenlemektedir. İnsülin salınımı, kalsiyum bağımlı bir süreç olup, kalsiyum akışındaki değişiklikler, beta hücrelerinin insülin salgılanmasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.<sup>16</sup> Buradaki temel mekanizma; D vitamini eksikliği veya yetersiz kalsiyum alımının, beta hücresindeki hücre dışı ve hücre içi kalsiyum havuzları arasındaki dengeyi bozması ve glikoza cevap olarak oluşan insülin salınımını kesintiye uğratmasıdır.<sup>12,16</sup> Beta hücrelerinden insülin salınması, akut hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak gerçekleşmektedir.<sup>10</sup>

#### *D Vitamini yetersizliği ve Tip 2 Diyabet:*

D vitamini yetersizliği, son dönemde dünyada önemli bir konu olarak gündeme gelmiş<sup>9</sup> ve pandemi olarak tanımlanmıştır.<sup>23</sup> Yaklaşık 1 milyar kişide D vitamini yetersizliği olduğu bildirilmektedir.<sup>17</sup> Son 10

yılda D vitamini işlevlerine ilişkin yeni çalışmalar yapılmış olup, iskeletle ilişkili işlevinin yanı sıra yetersizliğinin kanser, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi otoimmün bozukluklar, hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, tip 1 ve tip 2 diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>5-7,12,13,16,19,24</sup>

T2D; insülin sekresyonu, duyarlılığı veya her ikisinin defekti sonucu ortaya çıkmaktadır.<sup>25</sup> Morbidite ve mortalitesi giderek artmaktadır.<sup>13,16,26,27</sup> Tüm diyabet olgularının %90-95'ini oluşturmaktadır.<sup>28</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, 18 yaş ve üzerinde diyabet prevalansı %8.5 olup, 1980 yılına göre 2 kat artmıştır.<sup>26</sup> 2012 yılında kronik hastalıklara bağlı 38 milyon ölüm görülmüş olup, bu ölümlerin %4'ü diyabet nedeniyle meydana gelmiştir. Diyabet prevalansının en yüksek olduğu bölge Doğu Akdeniz iken, en düşük olduğu bölge Avrupa ve Batı Pasifik'tir (sırasıyla %8 ve %9).<sup>27</sup>

Satman ve arkadaşlarının 2010 yılında Türkiye'de 20 yaş ve üzerindeki popülasyonda yaptığı çalışmada, yaşa göre standardize edilmiş diyabet prevalansı %13.7'dir.<sup>29</sup> Aynı ekibin 1997'de yaptığı çalışmada prevalans %7 olup, son 13 yılda %95 oranında artmıştır.<sup>30</sup>

Yapılan çalışmalar, her on hastanın dokuzunda, değiştirilebilir davranışlar ve yaşam biçimi nedeniyle T2D geliştiğini göstermektedir.<sup>16,31</sup> Hastalığın ve komplikasyonlarının tedavisinde ilerleme kaydedilmesine rağmen, hastalık yükünün giderek artması, korumada yeni yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır.<sup>13</sup>

#### *Konu ile ilgili araştırmalar:*

D vitamini son zamanlarda T2D'in etiopatogenezi ve önlenmesinde giderek artan bir şekilde gündeme gelmektedir. Yetersizliğinin riski artırdığı belirtilmekle birlikte, bu konuda yapılmış araştırmaların çoğu kesitsel olduğu için, epidemiyolojik kanıtlar sınırlıdır.<sup>16,32</sup> Çalışmaların bir bölümünde, diyetle alınan D vitamini

dikkate alınmış olup, günlük D vitamini ihtiyacının %70'ini oluşturan endojen sentez dikkate alınmamıştır.<sup>32</sup> D vitamini yetersizliği ile T2D'in obezite, fiziksel inaktivite, yaş gibi çeşitli ortak risk faktörleri bulunmakta olup,<sup>10</sup> her ikisinin de sıklığı giderek artmaktadır. Aralarındaki potansiyel ilişki, Halk Sağlığı açısından önemlidir. Bu durum, kesitsel çalışmalar, prospektif çalışmalar ve klinik deneylerde de gösterilmiştir.<sup>12</sup> Bununla birlikte D vitamini yetersizliği olan T2D hastalarına D vitamini verilmesinin yol açtığı sonuçlar çelişkili olup, bazı çalışmalarda glisemik kontrolün düzeldiği; bazılarında düzelmediği belirtilmektedir.<sup>33</sup>

#### *Tanımlayıcı araştırmalar:*

Londra'da yaşayan Bangladeşlilerde yapılan bir çalışmada, T2D riski olanlardaki D vitamini düzeyinin, risk altında olmayanlardan fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>34,35</sup> Yapılan başka bir çalışmada, uzun süreli D vitamini tedavisinin, insülin salınımını artırdığı ve glikoz düzeyini normalleştirdiği belirtilmiştir.<sup>36</sup>

D vitaminin glikoz metabolizması üzerindeki etkisi ile ilgili öngörülen mekanizmalar, insülin sentezi ve parathormon etkisi ile ortaya çıkan insülin duyarlılığı üzerindeki negatif etkiler olarak belirtilmektedir.<sup>4,37</sup>

#### *Kesitsel araştırmalar:*

Birçok kesitsel klinik çalışmada, 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini ile insülin direnci ilişkili bulunmuştur. Hatta diyabet olmayanlarda bile yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve fiziksel aktivitenin etkisi kontrol edildikten sonra, düşük serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin prediyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>12,38</sup>

Kesitsel çalışmalar, 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin, bozulmuş glikoz toleransı ve T2D'i olanlarda, normal glikoz toleransı

olanlardan düşük olduğunu göstermiştir.<sup>12,39,40</sup>

Bulgarlarda yapılan bir çalışmada, T2D'i olan kadınlarda D vitamini yetersizliği prevalansının yüksek olduğu ve D vitamini verilmesinin, insülin salınımını ve etkinliğini normalleştirdiği belirtilmiştir.<sup>41</sup>

Chiu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, D vitamini yetersizliğinin metabolik sendrom prevalansını arttırdığı; 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile insülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonunun negatif yönde ilişkili olduğu; D vitamini yetersizliğinin, T2D ve metabolik sendromda görülen insülin direnci için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>42</sup>

Amerikalılar tarafından gerçekleştirilen Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda (National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES), T2D ile ilişkili risk faktörlerinin etkisi kontrol edildiğinde, 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin, hastalıkla azalan yönde ilişkili olduğu ve prevalansın, D vitamini ile doz cevap ilişkisi gösterdiği belirtilmiştir.<sup>43,44</sup>

Bellan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyinin değişmesinin, T2D diyabet riskini etkilediği belirtilmiştir. D vitamini yetersizliği prevalansının; bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı ve T2D'i olanlarda anlamlı düzeyde arttığı; glikoz dengesinin düzenlenmesinde, insülin salınımı ve lipid metabolizması üzerinde bağımsız etkisinin olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Lim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; obezite, insülin direnci ve diğer bilinen risk faktörlerinin etkisi kontrol edildikten sonra, 25(OH)D<sub>3</sub> eksikliği olanlarda T2D riskinin 3.4 kat fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Tımmim'in yaptığı bir çalışmada, yetersiz D vitamini düzeyinin, insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir. HbA1c düzeyinin de D vitamini düzeyiyle ilişkili olduğu ve D vitamini düzeyi azaldıkça, HbA1c düzeyinin arttığı belirtilmiştir.<sup>33</sup>

Postigo'nun yaptığı bir çalışmada, 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini düzeyinin, prediyabetik ve diyabetik grupta, normoglisemik gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu; ayrıca, D vitamini reseptör gen ekspresyonunun, morbid obezlerde daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>45</sup>

#### *Vaka kontrol araştırmaları:*

Avustralya'da yapılan bir çalışmada, yeni tanı alan T2D ya da glikoz intoleransı olanlarda D vitamini düzeylerinin, eşleştirilmiş kontrollerden düşük olduğu saptanmıştır.<sup>46</sup>

Knekt ve arkadaşlarının yaptığı yuvalanmış bir vaka kontrol çalışmasında, 412 kişide T2D gelişmiş; 25 nmol/L altındaki değerlerde, riskin erkeklerde arttığı; kadınlarda anlamlı bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir.<sup>47</sup> Bir başka yuvalanmış vaka kontrol çalışmasında da prediyabet olanlar 8-10 yıl izlenmiş ve T2D riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>48</sup>

#### *Prospektif araştırmalar:*

Prospektif çalışmalarda, serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile T2D insidansı arasında azalan yönde anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Düşük 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile T2D mekanizması arasındaki ilişki net olmamakla birlikte D vitamini düzeyinin, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>49</sup>

Hollanda'da yapılan toplum tabanlı prospektif bir çalışmada, yaşlı erkeklerdeki D vitamini düzeyinin, glikoz toleransı ve insülin salınımı ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>50</sup>

Danimarka'da 4,296 kişinin 5 yıl izlendiği bir çalışmada, karıştırıcı faktörlerin etkisi kontrol edildikten sonra D vitamini yetersizliğinin T2D insidansını etkilemediği; ancak, glikoz dengesini bozduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup>

Pittas ve arkadaşları, hafif ve orta düzeydeki D vitamini yetersizliğinin, T2D

için risk faktörü olduğunu<sup>14</sup> ve yüksek plazma D vitamini konsantrasyonunun, T2D riski taşıyanlarda riski azalttığını belirtmiştir.<sup>51</sup>

Avustralya'da yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin T2D ve metabolik sendromla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>9,16</sup> Birçok prospektif çalışmada, düşük 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup>

Dalgard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yetersiz 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin T2D riskini 2 kat arttırdığı belirtilmiştir.<sup>49</sup>

Kayaniyil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yüksek serum 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonunun, beta hücre işlevini iyileştirdiği ve T2D gelişimini azalttığı gösterilmiştir.<sup>52</sup>

Elli-yetmiş dört yaş grubundaki 7,791 kişide yürütülen ve 8 yıl izlenen bir çalışmada, 829 kişide T2D gelişmiş; kadınlarda, D vitamini düzeyinin 40 nmol/L ve altında olması durumunda, T2D ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ve azalan yönde doz-cevap ilişkisi olduğu gözlenmiştir. Bu ilişki, D vitamini düzeyinin 70 nmol/L'ün altına düşmesi ile belirginleşmiş; erkeklerde anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.<sup>53</sup>

Hollanda'da 9,841 kişinin 29 yıl izlendiği bir çalışmada, D vitamini düzeyinin  $\geq 20$  mikrogram/L ( $\geq 50$  nmol/L) olmasının yeterli; 10-19.9 mikrogram/L (25-49.9 nmol/L) olmasının eksiklik; 5-9.9 mikrogram/L (12.5-24.9 nmol/L) olmasının yetersizlik ve  $< 5$  mikrogram/L ( $< 12.5$  nmol/L) altında olmasının ileri derecede yetersizlik olarak değerlendirilmiş ve 810 kişide T2D gelişmiştir. Beden kitle indeksindeki artışın, 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile azalan yönde ilişkili olduğu; 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi arttıkça, T2D insidansının azaldığı gösterilmiştir.<sup>54</sup>

#### *Meta analiz çalışmaları:*

Yapılan bazı meta analiz ve sistematik derleme çalışmalarında, D

vitamini eksikliği ile glikoz intoleransının ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>9,16</sup> Ancak, on beş çalışmanın incelendiği bir çalışmada, D vitamini verilmesinin ne T2D gelişimini önlediği ne de glisemik kontrolü düzelttiği belirtilmiştir.<sup>19</sup>

On sekiz prospektif çalışmadan elde edilen on yedi makaleyi kapsayan bir meta analiz çalışmasına göre, D vitamini düzeyi ile T2D riski negatif ilişkili bulunmuştur.<sup>1</sup>

Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini düzeyi ile T2D riski arasında azalan yönde bir ilişki olduğunu göstermekte olup,<sup>16,55,56</sup> 3,600 kişinin izlendiği EPIC-Norfolk çalışmasında yer alan on bir prospektif çalışmanın meta analiz sonuçlarına göre, serum 25(OH)D<sub>3</sub> ile T2D insidansı arasında azalan bir ilişki olduğu<sup>13,55</sup> ve D vitamini verilmesi ile T2D riskinin %41 oranında azaldığı belirtilmiştir (%95 GA: %33- %48).<sup>55</sup>

Sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir çalışmada, glikoz intoleransı olanlara D vitamini verilmesinin, açlık plazma glikoz düzeyini anlamlı ölçüde (%95 GA: 0.06-0.09) azalttığı saptanmıştır.<sup>19</sup>

Danimarka'da yapılan toplum tabanlı prospektif bir çalışmanın ve daha önce yayımlanmış tüm prospektif çalışmaların da incelendiği bir çalışmada, 810 kişide T2D geliştiği; D vitamini yetersizliği olanlardaki T2D riskinin, olmayanlardan 1.5 kat fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>54</sup>

#### *Öneriler:*

Küresel ölçekte artmakta olan diyabetin önlenmesiyle ilgili yaklaşımlar oldukça geniş kapsamlıdır. Kiloluluk, obezite fiziksel inaktivite ve sağlıksız beslenme gibi önlenabilir risk faktörlerinin prevalansının azaltılması için çok sektörlü, toplum-tabanlı yaklaşımlara gereksinim bulunmaktadır.<sup>26</sup> T2D'in birincil korumasında yüksek riskli bireylerde yaşam biçimi ve davranışlarının değiştirilmesi umut vadeden bir stratejidir. Buna ek olarak

gruplarda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin belirlenmesi; hastalığın önlenmesi ve tedavisinde değerlendirilebilecek yaklaşımlardan biri olabilir.<sup>33</sup>

D vitamini; insülin salınımı, insülin duyarlılığı ve sonuç olarak T2D insidansını etkileyeceği ile ilgili kesitsel ve prospektif çalışmalar, vitaminin T2D'in gelişimini önlediğini genel olarak desteklemektedir.<sup>10</sup> D vitamini yetersizliği ve bunun sağlık üzerindeki potansiyel etkileri önemli olup, diyabet yükünün fazla olduğu pek çok ülkede 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi önerilen sınırların altındadır.<sup>57,58</sup>

T2D ile D vitamini yetersizliği arasındaki potansiyel ilişkinin mekanizması net değildir. D vitamini düzeyi; beta hücre işlevi, insülinin salınımı ve sistemik enfeksiyonu etkileyebilir. Veriler, D vitamininin T2D'in önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir.<sup>59</sup> Yapılan çalışmalar, 25(OH)D<sub>3</sub>'ün T2D riskini azaltmasıyla ilgili olumlu kanıtlar sunmakla birlikte, konunun daha fazla araştırılması gerekmektedir.<sup>55</sup>

Alanda yapılan prelinik ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, D vitamininin T2D riskinin belirlenmesinde umut veren bir marker olduğunu göstermekle birlikte, bu ilişkiyi karıştıran ve vitaminin biyoyararlılığını azaltan obezite gibi faktörler bulunmaktadır. Müdahale araştırmaları ile netleştirilmesi gereken soru, D vitamininin, diyabetin tedavisinde mi, yoksa önlenmesinde mi etkili olduğu; diğer bir soru da diyabet riski taşıyan ya da diyabet olanlara verilmesi gereken D vitamini dozu ve süresidir. D vitamini yetersizliği ve T2D prevalansının her ikisinin birlikte artması, aralarındaki olası potansiyel ilişkinin belirlenmesi, Halk Sağlığı açısından önemlidir.<sup>12</sup> Bu yüzden nedenselliğin ortaya konması; T2D'in önlenmesi ve tedavisi için, glikoz intoleransı bulunan yüksek risk altındaki bireylerde D vitamini ve T2D ilişkisinin netleştirilmesi, hangi durumda ne dozda ve ne kadar süre ile D vitamini verilmesi gerektiği ortaya konmalı ve bunun

için de kapsamlı randomize kontrollü klinik çalışmalar yapılmalıdır.<sup>1,9,13,16,33,55</sup>

### **Kaynaklar**

1. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, Type 2 Diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proceed Nutr Soc* 2013; 72(1):89-97.
2. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-2072.
3. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of the mineral metabolism*. 6th ed. American Society for Bone and Mineral Research, Washington 2006, pp. 129-137.
4. Bellan M, Guzalloni G, Rinaldi M et al. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2D) is related to vitamin D status in severe obesity. *Card Diabetol* 2014;13(57):1-10.
5. Lim S, Kim MJ, Choi CS et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):524-530.
6. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33(3):456-492.
7. Lim S, Shin H, Kim MJ et al. Vitamin D in adequacy is associated with significant coronary artery stenosis in a community-based elderly cohort: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):169-178.
8. Palomer X, Gonzales-Clemente JM, Blanco Vaca F, Mauricio D. Role of Vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metab* 2008;10(3):185-197.
9. Mezza T, Muscogiuri Sorice GP, Priolella A et al. Vitamin D Deficiency: A New Risk Factor For Type 2 Diabetes? *Ann Nutr Met* 2012;61(4):337-348.
10. Alvarez JA, Ashraf A. Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010(2010); p 1-18.
11. Lee BK, Park S, Kim Y. Age- and gender-specific associations between low serum 25-hydroxyvitamin D level and type 2 diabetes in the Korean general population: analysis of 2008-2009; Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21(4):536-546.
12. Stivelman E, Retnakaran R. Role of Vitamin D in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rev* 2012;8(1):42-47.
13. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A Systematic Review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(9):1005-1015
14. Cangoz S, Chang Y-Y, Chempakaseril SJ et al. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharm Therap* 2013;38(2):81-84.
15. Gedik O, Akalin S. Effects of Vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986;29(2):142-145.
16. Pittas AG, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B. The role of Vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017-2029.
17. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):471-478.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 2007;357(3):266-281.
19. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta- analysis. *Diab Med* 2012;29(8):e142-e150.
20. Segal S, Lloyd S, Sherman N, Sussman K, Draznin B. Postprandial changes in cytosolic



free calcium and glucose uptake in adipocytes in obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Horm Res* 1990;34:39-44.

21. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Otsuka K, Saruta T. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertensives: possible role of disturbed calcium metabolism. *J Hypertens* 1993;11(4):421-426.

22. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998;188(1-2):129-136.

23. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1080S-1086S.

24. Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. *Aging* 2013;5(7):575-581.

25. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160-3167.

26. Global Report on Diabetes 2016. Erişim adresi: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/> Erişim tarihi:22.10.2016.

27. Global status report on noncommunicable diseases. Erişim adresi: <http://www.who.int/nmh/publications/nc-status-report-2014/en/> Erişim tarihi: 25.02.2016.

28. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).

29. Satman I, Ömer B, Tütüncü Y et al. Twelve Year Trends in the Prevalence and

risk factors of Diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiology* 2013;28(1):169-180.

30. Satman I, Yılmaz T, Sengul A et al. The TURDEP Group: Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-1556.

31. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Endocrine Society's Clinical Guidelines. © The Endocrine Society, 2011.

32. Husemoen LLN, Thuesen BH, Fenger M et al. Serum 25(OH)D and Type 2 Diabetes Association in a General population. A prospective study. *Diabetes Care* 2012;35(8):1695-1700.

33. Al Timim DJ, Ardawan FA. Serum 25(OH) D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. *J Clin Diag Research* 2013;7(12):2686-2688.

34. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in East London Asians. *Diabetologia* 1995;38(10):1239-1245.

35. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89(5):552-572.

36. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'. *Br J Nutr* 1998;79(4):315-327.

37. Alvarez JA, Ashraf AP, Hunter GR, Gower BA. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are independent determinants of whole-body insulin sensitivity in women and may contribute to lower insulin sensitivity in African Americans. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1344-1349.

38. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25 hydroxyvitamin D,

- Diabetes and Ethnicity in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27(12):2813-2818.
39. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001;24(8):1496.
40. Targher G, Bertollini L, Padovani et al. Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(5):593-597.
41. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G et al. The effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:258-261.
42. Chiu KC, Chuang LM, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet* 2001;2(2):1-8.
43. 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(12):2813-2818.
44. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(9):1005-1015.
45. Araceli Muñoz-Garach, Mercedes Clemente-Postigo, Diego Fernandez-García, Fernando Cardona-Diaz, Manuel Macias-Gonzalez & Francisco Tinahones-Madueño. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and adipose tissue vitamin D receptor gene expression with obesity and type 2 diabetes. *Endocrine Abstracts* (2015) DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3016>
46. Scragg R, Holdaway I, Singh V et al. Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels decreased in IGT and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27(3):181-188.
47. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008;19(5):666-671.
48. Deleskog A, Hilding A, Brismar K, Hamsten A, Efendic S, Östenson CG. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2012;55(6):1668-1678.
49. Dalgard C, Skaalum Peterson M, Weihe P, Grandjean P. Vitamin D status in relation to glucose metabolism in septuagenarians. *Diabetes Care* 2011;34(6):1284-1288
50. Baynes KCR, Boucher BJ, Feskens EJM et al. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40(3):344-347.
51. Pittas A, Nelson J, Mitri J, Hilmann W, Garganta C, Nathan D et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Programme. *Diabetes Care* 2012;35(3):565-573.
52. Kayaniyil S, Retnakaran R, Haris SB et al. Prospective associations of vitamin D with beta-cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes* 2011;60(11):2947-2953.
53. Schöttker B, Herder C, Rothenbacher D, Perna L, Müller H, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(3):267-275.
54. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Type 2 Diabetes: A prospective Cohort Study and Metaanalysis. *Clin Chem* 2013;59(2):381-391.
55. Forouhi NG, Rickard Z Ye AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D

concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the european Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2012;55(8):2173-2182.

56. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;33(9):2021-2023.

57. Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality? *Arch Intern Med* 2007;167(16):1709-1710.

58. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):671-80.

59. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48(7):1247-1257.