



■ Orijinal Makale

D vitamini düzeyi insülin direncini etkiler mi?

Does vitamin D level affect insulin resistance?

Medine Sisman ^{1*} , Betül Erismis ² , Meral Mert ³ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Medine Sisman E-posta: medinesisman@hotmail.com ORCID: 0000-0002-5135-1690

Gönderim: 5 Temmuz 2019 Kabul: 3 Aralık 2019

ÖZ

Amaç: D vitamini, en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerine olan bir vitamindir. Ancak son yıllarda D vitamininin, malinite, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar gibi birçok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmamızda diyabet ve obeziteye sıklıkla eşlik eden insülin direnci ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2015-2017 yılları arasında, Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM poliklinik takipli 302 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların tiroit uyarıcı hormon, insülin, açlık kan şekeri, hemoglobin A1c, anti tiroglobulin antikoru, anti tiroit peroksidaz antikoru, vitamin B₁₂, folat düzeyleri kaydedildi. Hastalar vitamin D yetersiz grup (vitamin D eksikliği olanlar da dahil) ve vitamin D normal grup şeklinde ikiye ayrıldı. İstatistiksel analizler SPSS 24.0 sürümü ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak ele alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 302 hastanın 256'sı (%84,7) kadın, 46'sı (%15,2) erkekti. Vitamin D düzeyine göre iki gruba ayrılan hastaların; vitamin D düzeyi ile AKŞ, HOMA-IR, HbA1c ve tiroit immünitesi arasında anlamlı ilişki (p<0,05) saptanırken; cinsiyet, yaş, folat, vitamin B₁₂, TSH arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p≥0,05). Korelasyon analizine göre HOMA-IR; HbA1c ile %15,9, tiroit immünitesiyle %8,2 ve AKŞ ile %28 pozitif ilişkili saptandı. HbA1c ise tiroit immünitesiyle ilişkili bulunmazken AKŞ ile %22,1 pozitif ilişkili saptandı.

Sonuç: Vitamin D eksikliği, yetersizliği saptanan hastalarda insülin direnci olabileceği de öngörülmelidir. Birinci basamakta metabolik kontrolün sağlanması, insülin direnci ve ilişkili patolojilerin önlenmesinde vitamin D'nin önemine dikkat çekilmelidir.

Anahtar kelimeler: vitamin D, diyabet, insülin direnci

ABSTRACT

Purpose: The most important effect of vitamin D (vit D) is on calcium, phosphorus metabolism and bone mineralization. However, in recent years, vit D deficiency has been found to be associated with many chronic diseases. In this study, we aimed to investigate the relationship between insulin resistance and vit D levels.

Patients and methods: The records of 302 patients were evaluated retrospectively. Thyroid stimulating hormone (TSH), insulin, fasting blood glucose (FBG), hemoglobin A1c (HbA1c), anti-thyroglobulin antibody, anti-thyroid peroxidase antibody, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), vitamin B₁₂, folate levels of patients were recorded. Analyzes were made with SPSS version 24.0 and significance level was considered as 0.05.

Results: Of the 302 patients, 256 (84.7%) were female and 46 (15.2%) were male. Patients were divided into 2 groups as vitamin D deficiency/insufficiency and normal vitamin D levels. There was a significant correlation between vitamin D levels and FBG, HOMA-IR, HbA1c and thyroid immunity status ($p < 0.05$), but was no significant relationship with sex, age, folate, vitamin B₁₂ and TSH ($p \geq 0.05$). HOMA-IR was associated with; HbA1c with a positive correlation of 15.9%, thyroid immunity with a positive correlation of 8.2%, FBG with a positive correlation of 28%. HbA1c was not associated with thyroid immunity but was 22.1% positively associated with FBG.

Discussion: Insulin resistance should be predicted in patients with vitamin D deficiency. The importance of vitamin D in providing metabolic control, insulin resistance and related pathologies in primary care should be remembered.

Keywords: vitamin D, diabetes, insulin resistance

GİRİŞ

Yaşlanan popülasyonumuzda osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, diyabet, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığı her geçen yıl artmaktadır. Aynı şekilde ülkemizde ve dünyada diyabetin giderek yaygınlaşması endişe vericidir. Dünya Sağlık Örgütü yaklaşık %90'ı T2DM olan 15 milyon diyabet hastasının olduğunu, 2025 de bu sayının iki katına ulaşacağını bildirmektedir [1,2]. Sistemik inflamasyon, insülin sinyal yolağındaki bozukluklar, pankreas işlev bozuklukları gibi süreçler hem insülin direnci hem de T2DM gelişimi ile ilişkilidir [3].

D vitamini yetersizliği son dönemde çok sık görülmekte ve metabolik anormallikler dahil birçok hastalığın patogenezi ile ilişkilendirilmektedir [3,4]. Vitamin D yetmezliği ile insülin direnci arasındaki ilişki ayrıca önem kazanmaktadır [1]. Çok sayıda çalışma D vitamini takviyesinin lipit profilini, HOMA-IR, HbA1c gibi metabolik parametreleri düzelttiğini göstermiştir [5-9]. D vitamini metabolik bozuklukların gelişim riskini nasıl azaltacağı tam olarak bilinmemekle birlikte D vitamini reseptörleri ve metabolize edici enzimleri, pankreas hücreleri, adipositler gibi insüline duyarlı çoğu hücre tiplerinde tespit edilmiştir [10]. Kanıtlar D vitamininin pankreasın insülin salgılaması, kan glukozu kontrolünde düzenleyici etkisinin olduğunu göstermektedir.

Ergokalsiferol ve kolekalsiferol şeklinde iki formu olan D vitamininin seviyesini, dolaşımdaki metaboliti 25(OH)D verir

[11]. Büyüme-gelişme için öngörülen optimal seviyesi literatürde bazı farklılıklar gösterse de 0-20 ng/ml ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml eksik, 20-30 ng/ml yetersiz, 30-80 ng/ml optimal ve 100 ng/ml üzeri toksik seviye olarak sınıflandırılmaktadır [12]. İnsanlar D vitaminini güneş ışığı, besinler ve ilaç takviyeleri ile alırlar. Zamanımızda yaşlanmanın artması, sedanter yaşamın yaygınlığı, dış mekân aktivitelerinin yetersizliği ve yoğun güneş kremi ürünlerinin kullanılması nedeniyle vitamin D eksikliği prevalansında bir artış gözlenmiştir [13].

Bu çalışma, günümüzde artan sağlık sorunlarından olan D vitamini eksikliği, insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve aile hekimlerinin D vitamini replasmanına dikkatini çekmek için yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH etik kurul onayı (karar no 2018-130) alınarak, 2015-2017 yıllarında endokrin ve aile hekimliği poliklinik takipli 302 hastanın kayıtları retrospektif incelendi. Çalışmaya; tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanılı, açlık kan şekeri 126 mg/dl üstü, 18 yaş altı, gebe, psikiyatrik hastalığı olan, vitamin D kullanan, paratiroid hastalığı olan alınmadı. Hastaların tiroid uyarıcı hormon (TSH), insülin, açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c (HbA1c), anti tiroglobulin antikoru (anti-TG), anti tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO), vitamin B₁₂, folat düzeyleri kaydedildi. Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance (HOMA-IR) 2,5 ve üzeri

Tablo 1. Vitamin D gruplarına yönelik tanımsal istatistikler

	Vitamin D grup (n)	Ortalama ± Std. Sapma	Medyan (Xmin-Xmax)
Yaş	vit D < 30 ng/ml (206)	43,86 ± 13,32	45 (18-77)
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	43,95 ± 14,05	41 (19-80)
TSH	vit D < 30 ng/ml (206)	2,18 ± 2,33	1,61 (0,01-9,51)
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	2,43 ± 4,60	1,29 (0,01-35,47)
AKŞ	vit D < 30 ng/ml (206)	94,77 ± 10,85	97 (70-123)
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	89,59 ± 12,97	90,30 (67-122,80)
HbA1c	vit D < 30 ng/ml (206)	5,56 ± 0,39	5,50 (4,70-6,30)
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	5,40 ± 0,34	5,40 (4,80-6,20)
İnsülin	vit D < 30 ng/ml (206)	11,93 ± 7,56	10,40 (3,25-58,36)
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	8,91 ± 4,69	8,35 (1,73-23,50)
HOMA-IR	vit D < 30 ng/ml (206)	2,89 ± 1,86	2,50 (0,70-13,30)
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	1,98 ± 1,15	1,90 (0,40-1,50)
Vitamin B ₁₂	vit D < 30 ng/ml (206)	311,95 ± 198,67	265 (98-824)
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	328,42 ± 208,89	316 (120-1150)
Folat	vit D < 30 ng/ml (206)	8,85 ± 4,77	7,95 (2,47-23,00)
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	8,69 ± 3,83	7,80 (3,46-20)

Kısaltmalar: Tiroit uyarıcı hormon,TSH; açlık kan şekeri, AKŞ; hemoglobin A1c,HbA1c; homeostasis model assesment-insulin resistance, HOMA-IR

değerler “insülin direnci var” kabul edildi. AKŞ 100-126 mg/dl arası “Bozulmuş Açlık Glukozu” olarak ele alındı. Vitamin D düzeyi ≥30 ng/ml normal, anti TG ve anti TPO negatif olan hastalar “ tiroit immünitesi yok”, anti TG pozitif ve/veya anti TPO pozitif olan hastalar “ tiroit immünitesi var” kabul edildi. TSH [0,27-4,2] µU /ml, anti TG <115 IU/ml, anti TPO <34 IU/ml normal kabul edildi. HbA1c <%5,7 normal, [%5,7- %6,4] prediyabet olarak kabul edildi. Vitamin B₁₂ [126-505] pg/ml, folat [4,6- 18,7] ng/ml normal olarak alındı [14]. Dünya Sağlık Örgütüne göre 18-65 yaş ve 66-79 yaş olarak 2 grup belirlendi. Vitamin D düzeyine göre hastalar; “vitamin D eksik/yetersiz” ve “vitamin D normal” şeklinde iki gruba ayrıldı.

İstatistik çalışmada değişkenlere normallik testleri yapılmış ve Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılımlı olmadığı belirlendiği için, analizlerde parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir. İki kategorik verinin ilişkisinin belirlenmesinde ki-kare analizi, bir sürekli ve bir kategorik veri analizinde Kendall's tau-b ilişkisi kullanılmıştır. Grup farklılıkları analizinde ise 2 grup için Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Tanımsal istatistik olarak normal dağılım sağlanmadığı için sürekli veriler için medyan ve değişim aralığı, ortalama ve standart sapma değerleri de verilmiştir. Kategorik veriler için frekans dağılım tabloları verilmiştir. Analizler SPSS 24.0 sürümü ile yapılmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak ele alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 302 hastanın 256'sı (%84,7) kadın, 46'sı (%15,2) erkekti. Vitamin D düzeyine göre “vitamin D<30 ng/ml” ve “vitamin D≥ 30ng/ml” şeklinde iki grup yapıldı. Vitamin D gruplarının yaş, TSH, AKŞ, HbA1c, insülin, HOMA-

IR ve vitamin B₁₂ düzeylerine yönelik tanımsal istatistikleri **Tablo 1**'de gösterildi.

D vitamini grupları ile cinsiyet, yaş, tiroit immünitesi, folat, TSH, HbA1c, HOMA-IR, AKŞ, vitamin B₁₂ arasındaki ilişki analizi ise **Tablo 2**'de gösterildi. Vitamin D düzeyi; AKŞ, HOMA-IR, HbA1c ve tiroit immünitesi ile anlamlı ilişkili (p<0,05) saptandı. Oysa, cinsiyet, yaş, folat, vitamin B₁₂, TSH ile anlamlı ilişki saptanmadı (p≥0,05).

Korelasyon analizine göre HOMA-IR; HbA1c ile %15,9, tiroit immünitesi ile %8,2 ve AKŞ ile %28 pozitif ilişkili saptandı. Aynı şekilde HbA1c; AKŞ ile %22,1 pozitif ilişkili bulunduğu halde tiroit immünitesi ile ilişkili bulunmadı.

Her iki grubun farklılık analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı ve sonuçlar **Tablo 3**'de gösterildi. Vitamin D gruplarında; tiroit immünitesi, AKŞ, HbA1c, insülin, HOMA-IR açısından anlamlı farklılık elde edilirken; TSH, vitamin B₁₂ ve folat açısından farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Vitamin D, bir steroid hormon gibi davranarak 200'den fazla geni kontrol etmekte ve endokrin, metabolik, kardiyovasküler, otoimmün birçok mekanizmayı etkileyebilmektedir [15]. Vitamin D diyabet ilişkisi ilk kez 1980'lerde, hayvan deneylerinde vitamin D eksikliğinin pankreastan insülin salgılanmasını inhibe ettiğinin gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Sonraki yıllarda pankreas β hücrelerinde, vitamin D reseptörlerinin bulunması ile bu bağlantı iyice güçlenmiştir [16].

Gelinen noktada çok sayıda gözlemsel çalışma, vitamin D düşüklüğünün metabolik parametreleri etkileyerek insülin direnci gelişimini desteklediğini göstermektedir [17]. Chiu

Tablo 2. Vitamin D gruplarının bazı parametrelerle ilişki analizi

		vit D < 30ng/ml		vit D ≥ 30ng/ml		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	176	85,4	80	83,3	0,314
	Erkek	30	14,6	16	16,7	
Yaş	[18-65] yaş	192	93,2	90	93,8	0,539
	[66-79] yaş	14	6,8	6	6,3	
Tiroit immünitisi	Yok	115	55,8	80	83,3	0,000*
	Var	91	44,2	16	16,7	
Folat	<4,6 ng/ml	15	7,3	4	4,2	0,295
	[4,6-18,7] ng/ml	118	57,3	51	53,1	
TSH	<0,27 µIU /ml	33	16,0	16	16,7	0,187
	[0,27-4,2] µIU/ml	152	73,8	70	72,9	
	>4,2 µIU /ml	21	10,2	10	10,4	
HbA1c	<%5,7	97	47,1	76	79,2	0,000*
	[%5,7-%6,4]	109	52,9	20	20,8	
HOMA-IR	<2,5	80	38,8	77	80,2	0,000*
	≥2,5	126	61,2	19	19,8	
AKŞ	<100 mg/dl	129	62,6	88	91,7	0,000*
	[100-126] mg/dl	77	37,4	8	8,3	
Vitamin B₁₂	<126 pg/ml	17	8,2	5	5,2	0,261
	[126-505] pg/ml	189	62,6	91	30,1	

*0,05 için anlamlı ilişki

Kısaltmalar: Tiroit uyarıcı hormon,TSH; açlık kan şekeri, AKŞ; hemoglobin A1c,HbA1c; homeostasis model assesment-insulin resistance, HOMA-IR

Tablo 3. Vitamin D gruplarına yönelik Mann-Whitney-U sonuçları

	Vitamin D grup (n)	Mean Rank	Mann-whitney-U	p
TSH	vit D < 30 ng/ml (206)	138,34	7496	0,372
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	132,31		
Tiroit immünitisi	vit D < 30 ng/ml (206)	164,70	7168	0,000*
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	123,17		
AKŞ	vit D < 30 ng/ml (206)	163,84	7070	0,000*
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	122,15		
HbA1c	vit D < 30 ng/ml (206)	135,51	5196,5	0,001*
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	104,36		
İnsülin	vit D < 30 ng/ml (206)	139,54	5094	0,001*
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	104,81		
HOMA-IR	vit D < 30 ng/ml (206)	168,79	6326	0,000*
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	114,40		
Vitamin B₁₂	vit D < 30 ng/ml (206)	143,81	8662,5	0,174
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	158,27		
Folat	vit D < 30 ng/ml (206)	94,17	3614	0,255
	vit D ≥ 30 ng/ml (96)	95,29		

*0,05 için anlamlı ilişki

Kısaltmalar: Tiroit uyarıcı hormon, TSH; açlık kan şekeri, AKŞ; hemoglobin A1c, HbA1c; homeostasis model assesment-insulin resistance, HOMA-IR

çalışmasında; yaş, cinsiyet, etnisite, vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve mevsim gibi çok değişkenli analizlerden sonra 126 sağlıklı gönüllüde vitamin D ve insülin duyarlılık indeksleri arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmiştir [18]. Yeni Zelanda'da 5,677 yetişkinle yaş, cinsiyet ve etnisite dikkate alınarak yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla bozulmuş glukoz toleransı tanısı alan kişilerde vitamin D düzeyi düşük saptanmıştır [19]. Framingham Offspring çalışmasında diyabet olmayan 808 kişide yaş, cinsiyet, BMI, bel çevresi ve sigara içme durumu dikkate alınarak; vitamin D düzeyi AKŞ ve insülin düzeyi, HOMA-IR ile ters ilişkili saptanmıştır.

Vitamin D düzeyine göre üçe ayrılan grupta en düşük vitamin D seviyesi olan grubun AKŞ %1,6, açlık insülini %9,8 ve HOMA-IR %12,7 daha yüksek saptanmıştır [20]. 524 yetişkinle yapılan prospektif bir çalışmada, başlangıçtaki vitamin D seviyeleri, 10 yıl sonraki açlık insülini ve HOMA-IR ile ters orantılı tespit edilmiştir [21]. Upreti, T2DM ve vitamin D düşüklüğü olan 60 vakalık çalışmasında, 6 ay vitamin D takviyesi sonunda HbA1c, AKŞ ve tokluk kan şekerinin anlamlı derecede düştüğünü gözlemlemiştir [22]. El Hajj C, Lübnanlı ileri yaş 115 vitamin D eksik vakayı rastgele ikiye ayırıp bir gruba 6 ay haftada bir 30000 IU vitamin D verdiklerinde grubun HOMA-IR, AKŞ, paratiroid hormon

değerlerinde anlamlı düşüş saptamışken, HbA1c'de değişiklik saptamamıştır [23]. Asami kalsiyum, vitamin D takviyesinin gestasyonel diyabetli 51 kadındaki metabolik etkilerini placebo grubuyla karşılaştırmış ve AKŞ, HOMA-IR, insülin seviyelerinde anlamlı düşüş saptamıştır [24].

Vitamin D'nin optimal düzeyini saptamak için çokca retrospektif çalışma, meta-analizler yapılmıştır. 2017 de 844 yayın, 24 kontrollü deneyin incelendiği bir meta-analizde; günde minimum 400 IU vitamin D takviyesinin belirgin şekilde HbA1c ve HOMA-IR'ı düşürdüğü, T2DM hastalarında insülin duyarlılığını artırdığı tespit edilmiştir [25]. Bizim çalışmamızda retrospektif olarak küçük bir kesit çalışıldığı halde ulaştığımız sonuçlar literatürle uyumlu çıkmıştır. Vitamin D düzeyi ile AKŞ, HOMA-IR, HbA1c arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ve vitamin D düzeyi düşüklüğünde belirtilen parametrelerin yüksek olduğu saptanmıştır.

Vitamin D seviyesini yaş, cinsiyet etkilemektedir ve %30-%80 infant, çocuk ve menopozal kadınlarda görülmektedir [26]. Hollanda'da toplum tabanlı prospektif bir çalışmada, yaşlı erkeklerdeki vitamin D düzeyinin, glukoz toleransı ve insülin salınımı ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir [27]. Yine prospektif bir çalışmada 50-74 yaşlarındaki 7791 hasta 8 yıl izlenmiş, 829 kişide T2DM gelişmiş; vitamin D \leq 40 nmol/l olan kadınlarda erkeklerin aksine T2DM ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı ve azalan yönde doz-cevap ilişkisi olduğu gözlenmiştir [28]. Bizim çalışmamızda cinsiyet (p 0,314) ve yaş (p 0,539) açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Vitamin D, monosit ve makrofajlar üzerinden immün modulator gibi fonksiyon görmektedir [29]. Choi, 25-80 yaşlarında %40 premenopozal kadın içeren 6700 kişilik çalışmada düşük vitamin D seviyesi ile otoimmün tiroit hastalık sıklığı arasında pozitif ilişki tespit etmiştir [30]. Chailurki, 2582 kişilik çalışmalarında geçlerde TSH ile vitamin D arasında negatif ilişki saptamıştır [31]. Oysa Zang, 140 kişilik çalışmasında tiroit fonksiyon testleri ile vitamin D arasında anlamlı ilişki saptamamıştır [32]. Bizim çalışmamızda vitamin D ile tiroit immunitesi arasında anlamlı ilişki (p 0,000) saptanmışken, TSH (p 0,187) ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif oluşu; 302 hasta gibi küçük bir kesitin çalışılması; iklim, mevsim, kilo, etnisite, yaşam tarzı (giyinme, güneşlenme, diyet), metabolik parametreler gibi vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerin dikkate alınmamış olması gibi limitasyonları vardır.

Sonuç olarak; Vitamin D eksikliği, kronik hastalıklarla ilişkilidir. İnsülin direnci ve ilişkili patolojileri takip ve tedavi

ederken vitamin D seviyesinin önemini unutmamalıyız. Zira D vitamini optimal düzeylerde tutmak metabolik kontrolün sağlanmasında ucuz ve kolay koruyucu bir yaklaşım olacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

KAYNAKLAR

1. Tao S, Yuan Q, Mao L, Chen F-L, Ji F, Cui Z-H. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget* 2017; 8: 67605-13.
2. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, ve ark. 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): 1551-6.
3. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, Zheng SG. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2017; 8: 346-53.
4. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2019 Apr; 11(4): 794. (doi: 10.3390/nu11040794).
5. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihimani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: A randomised controlled clinical trial. *Diabetologia* 2014; 57: 2038-47.
6. Upreti V, Maitri V, Dhull P, Handa A, Prakash MS, Behl A. Affect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12: 509-12.
7. Barzegari M, Sarbakhsh P, Mobasser M, Noshad H, Esfandiari A, Khodadadi B, Gargari BP. The effects of vitamin D supplementation on lipid profiles and oxidative indices among diabetic nephropathy patients with marginal vitamin D status. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13: 542-7.

8. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102: 3097-110.
9. El Hajj C, Chardigny J-M, Boirie Y, Yammine K, Helou M, Walrand S. Effect of Vitamin D Treatment on Glucose Homeostasis and Metabolism in Lebanese Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J. Nutr. Health Aging* 2018; 22: 1128-32.
10. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 165: 369-81.
11. Heaney RP. Serum 25-hydroxyvitamin D is a reliable indicator of vitamin D status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94: 619-20.
12. Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipinska M, Wozniakowska E. Clinical Implications of vitamin d deficiency. *Prz Menopauzalany* 2015; 14: 75-82.
13. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitaminin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi* 2008; 6(1): 23-31.
14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. Tuna Matbaacılık, Ankara 2009.
15. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitaminin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi* 2008; 6(1): 23-31.
16. Bolluk S, Akbulut G. D vitamini ve diabetes mellitus. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2013; 8(2): 65-72.
17. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019 Apr 6; 11(4). (doi: 10.3390/nu11040794).
18. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 May; 79(5): 820-5.
19. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 Mar; 27(3): 181-8.
20. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, ve ark. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.* 2009 Feb; 139(2): 329-34.
21. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008 Oct; 57(10): 2619-25.
22. Upreti V, Maitri V, Dhull P, Handa A, Prakash MS, Behl A. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Jul; 12(4): 509-12. (doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.008).
23. El Hajj C, Chardigny JM, Boirie Y, Yammine K, Helou M, Walrand S. Effect of vitamin D treatment on glucose homeostasis and metabolism in lebanese older adults: A randomized controlled trial. *The journal of nutrition, health & aging* 2018; 22(9): 1128-32.
24. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2014 Sep; 57(9): 1798-806. (doi: 10.1007/s00125-014-3293-x).
25. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1; 102(9): 3097-110. (doi: 10.1210/jc.2017-01024).
26. Zhang Q, Xiao-Qi Hu, Guo HX. Vitamin d nutrition status in chinese tibetan and han nationality children and adolescents. *Modern preventive medicine* 2010; 37: 465-7.
27. Baynes KCR, Boucher BJ, Feskens EJM, ve ark. Vitamin d, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40(3): 344-7.
28. 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): 267-75.
29. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and thyroid autoimmune diseases: the known and the obscure. *Immunol Res* 2015; 61(1-2): 107-9.

30. Choi YM, Kim WG, Kim TY, ve ark. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid* 2014; 24(4): 655-61.
31. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin. *Thyroid*. 2013 Jan; 23(1): 25-30.
32. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocrine Practice*. March 2015; 21(3): 258-63.

