Ankara Med J, 2016;16(3):313-8
DOI: 10.17098/amj.28410

Prediyabetik Hastalarda Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Vitamin D Levels in Prediabetic Patients

Ahmet Keskin[1]

[1]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Prediyabet, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) için yüksek riskli durumdur. Yapılan hücresel, preklinik ve gözlemsel çalışmalar düşük D vitamin düzeyinin insülin sentez ve sekresyonunu etkileyerek T2DM gelişimindeki rolü olduğunu göstermektedir. Bu çalışma ile prediyabetik hastalarda vitamin D düzeyinin ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: 18-65 yaş arası 45 prediyabetik ve 96 kontrol grubu çalışmamıza dâhil edildi. Ek hastalıkları olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubumuzun fizik muayeneleri yapıldı, arteriyel kan basınçları ölçüldü, 8 saatlik açlığı takiben glukoz, vitamin D düzeylerine bakıldı. Vitamin D düzeyi high-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan tüm bireylerde vitamin D düzeyleri ile açlık kan şekeri (AKŞ) arasında düşük düzeyde anlamlı ters yönlü korelasyon gözlendi (r=-0,332, p< 0,001). HbA1c ile vitamin D arasında ise korelasyon izlenmedi (r=-0,191, p=0,055). Normoglisemik ve prediyabetik hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında, prediyabetik grupta vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla; 32,79±17,17 ng/ml ve 21,53±6,93 ng/ml).

Sonuç: Son yıllarda vitamin D eksikliği ya da yetersizliğinin prediyabet gelişimi rolü olabileceği yönünde çalışmalar giderek artmaktadır. Diyabeti önlemede ve tedavisinde vitamin D'nin etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmektedir. Bu çalışmalar doğrultusunda diyabet gelişimine katkısı olan etkenler, yeni tedavi modelleri gelişimi açısından daha da önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Prediyabet, vitamin D eksikliği, risk faktörleri

Abstract

Objectives: Prediabetes is a highly risky condition for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). In some of the cellular, preclinical and observational studies, it was shown that low vitamin D levels play role in the development of T2DM by affecting the synthesis and secretion of insulin. In this study, our aim was to evaluate the vitamin D levels in prediabetic patients.

Materials and methods: Forty-five prediabetic patients and 96 control subjects with an age range of 18-65 years were included to the study. Patients with other diseases were excluded. Physical examinations, arterial blood pressure measurements, and glucose and vitamin D levels were obtained after an 8 hour fasting period in our study population. Vitamin D levels were studied with high-performance liquid chromatography (HPLC).

Results: In all subjects of our study; there was a low significant inverse correlation between FPG and vitamin D levels (r=-0.332, p< 0.001). But a significant correlation wasn't found between HbA1c and vitamin D levels. When the comparison between normoglycemic and prediabetic groups was performed, vitamin D levels were found significantly low in the prediabetic group (32.79±17.17 ng/ml vs 21.53±6.93 ng/ml, respectively).

Conclusion: Studies about the role of vitamin D deficiency in the development of prediabetes have increased in recent years. Effects of vitamin D in the prevention and management of T2DM have been shown in many studies. In the light of these studies, the factors which contribute to the development of T2DM gain more importance for the development of new treatment modalities.

Key words: Prediabetes, vitamin D deficiency, risk factors

Yazışma Adresi / Correspondence:
Dr. Ahmet Keskin
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı
e-posta: keskina74@hotmail.com
Geliş Tarihi: 15.06.2016
Kabul Tarihi: 21.06.2016

Giriş

Tüm dünyada prediyabet prevalansı hızla artmaktadır ve 2030 yılında 470 milyondan fazla prediyabetik insanın olacağı tahmin edilmektedir. T2DM günümüzde dünya çapında 300 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) insülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonu kombinasyonu ile karakterizedir. Her yıl prediyabetik kişilerin %5-10' unun diyabete ilerleyeceği, aynı oranda kişilerin de normoglisemiye geri döneceği tahmin edilmektedir.[1]

Vitamin D' nin iskelet sistemi dışında T2DM gelişimini de etkileyebileceği yönünde kanıtlar mevcuttur.[2]

Bazı hayvan çalışmalarında, düşük serum 25-hidroksivitamin D_3 [$25(OH)D_3$] düzeyinin insülin sentez ve sekresyonunu etkileyerek T2DM gelişimindeki rolü gösterilmiştir.[3]

Son yıllarda vitamin D eksikliği ya da yetersizliğinin prediyabet gelişimi rolü olabileceği yönünde çalışmalar giderek artmaktadır.[4] Diyabeti önlemede ve tedavisinde vitamin D'nin etkisi yine çeşitli çalışmalarla gösterilmektedir.[5]

Vitamin D, ciltte UVB ışınları etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenen bir sekosteroiddir.[6] Ciltte sentezlenen ve diyetten elde edilen vitamin D, karaciğerde $25(OH)D_3$'e dönüştürülür. $25(OH)D_3$ uzun ömürlüdür ve vitamin D' nin dolaşımda majör metabolitidir. Vitamin D düzeyini gösteren markerdir. Vitamin D sadece kemik sağlığının idamesi için değil insan vücudunda çeşitli biyokimyasal olayların gerçekleşmesi içinde gereklidir. Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; düşük vitamin D düzeyinin, kanser, multiple skleroz, T2DM gibi iskelet dışı hastalıklarda risk artışı ile ilişkisi söz konusudur.[7]

Beyin, immün sistem, pankreatik beta hücrelerini içeren birçok doku ve hücre vitamin D reseptörü içerir.[8] Çeşitli çalışmalarda beta hücre sekresyon fonksiyonunun bozulmasında vitamin D'nin rolü gösterilmiştir. T2DM patogenezinde vitamin D'nin olası rolü, vitamin D eksikliği ile insülin direncinin birlikteliği, bozulmuş insülin sekresyonu ve bunların önemli metabolik sonuçları ile açıklanabilir.[9]

Literatürde Vitamin D'nin glukoz homeostazının sağlanmasında çeşitli mekanizmalarla katkısının mevcut olduğu belirtilmektedir. Bunlar; aktif metabolitinin direk etkisi ile yağ kitlesini azaltması ya da PTH supresyonu olabilir. Kalsiyum düzeyini ayarlayarak insülin duyarlılığına aracılık edebilir. $1,25(OH)D_3$' ün, insülin sentez ve salınımının düzenlenmesinde, insülin reseptör ekspresyonunun arttırılmasında, inflamasyonun baskılanmasında rolü olabilir.[10]

Prediyabetik kişiler insülin etkisinde ve/veya insülin sekresyonunda anormalliklere sahiptir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda $25(OH)D_3$ ile T2DM gelişimi arasındaki ilişki daha iyi anlaşılmaktadır. Düşük $25(OH)D_3$ konsantrasyonunun glukoz homeostazı üzerine olumsuz etkisi en belirgin prediyabetik bireylerde gösterilmiştir.[11]

Bu çalışma ile prediyabetik hastalarda D vitamini düzeyini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

01.01.2015- 01.01.2016 tarihleri arasında Atatürk Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası 45 prediyabetik ve 96 sağlıklı kontrol grubu birey retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastalardan ayrıntılı öykü alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Böbrek hastalığı, siroz, kanser, kardiyovasküler hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. ADA kriterlerine göre açlık glukozu 100-125mg/dl olan hastalar prediyabetik hasta grubuna dâhil edildi. Açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri kayıt edildi. Kontrol grubuna obezitesi olmayan, kan şeker düzeyi normal sınırlarda olan ve sistemik hastalığı olmayan bireyler alındı. Hastaların $25(OH)D_3$ düzeyleri kromotografi cihazında, HPLC yöntemi ile çalışıldı. Hastaların $25(OH)D_3$ düzeyleri >30ng/ml yeterli düzey, 20-29 ng/ml vitamin D eksikliği, 10-19,9 ng/ml yetmezlik, < 10ng/ml şiddetli yetmezlik olarak kategorize edildi. Araştırma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 12/13 oturum/sıra no, 02.06.2016 tarih, 338 karar no ile araştırma izni alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Yate's Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p<0,05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya prediyabet olarak değerlendirilmiş toplam 45 hasta (25 kadın, 20 erkek, yaş ortalaması; 49,22±9,55) ve 96 kişilik normoglisemik kontrol grubu (50 kadın, 46 erkek, yaş ortalaması; 39,58±11,24 yıl) alındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. HbA1c değerleri diyabetik seviye olan %6,40'ın üzerinde değildi. Vitamin D ile açlık kan şekerleri arasında ilişki olup olmadığına bakıldı ve vitamin D düzeyleri ile AKŞ arasında düşük düzeyde anlamlı ters yönlü korelasyon gözlendi (r=-0,332, p< 0,001). HbA1c ile vitamin D arasında ise anlamlı korelasyon izlenmedi (r=-0,191, p=0,055). Normoglisemik ve prediyabetik hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında, prediyabetik grupta vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla; 32,79±17,17 ng/ml ve 21,53±6,93 ng/ml) (Tablo 1).

Tartışma

Çalışmamızda normoglisemik ve prediyabetik hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında, prediyabetik grupta vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla; 32,79±17,17 ng/ml ve 21,53±6,93 ng/ml). Son yıllarda diyabet insidansının tehlikeli boyutlarda, hızla artmakta olduğu rapor edilmektedir. WHO' ya göre dünyada 180 milyondan fazla diyabetik olduğu tahmin edilmektedir ve bu rakamın 2030 yılında iki katında fazla artış göstermesi beklenmektedir.[10]

Vitamin D' nin, kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek insülin etkisi üzerine ve insülin reseptör gen ekspresyonunu regüle ederek insülin rezistansı üzerine olmak üzere insülin duyarlılığında iki noktada etkisi olabileceği düşünülmektedir.[12]

Vitamin D, hem kemik hastalıkları patogenezinde ve kalsiyum homeostazında hem de çeşitli kronik hastalıkların gelişiminde önemli role sahiptir. Vitamin D eksikliğinin T1DM gelişiminde risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Knekt P ve ark. yaptıkları çalışma yüksek vitamin D düzeyinin T2DM' ye karşı koruyucu olduğu hipotezini desteklemektedir.[13]

Tablo 1. Araştırılan parametrelerin gruplar arası dağılımı

	Grup		**P[1]**
	Normoglisemik ortalama ± SS **Medyan (Q1 – Q3)[2]**	**Prediyabetik** ortalama ± SS **Medyan (Q1 – Q3)[2]**	
	n=96	**n=45**	
Yaş	39,58 ± 11,24 40,00 (31,25 – 49,00)	49,22 ± 9,55 51,00 (44,00 – 57,00)	<0,001
D-Vitamin	32,79 ± 17,17 26,30 (22,85 – 33,67)	21,53 ± 6,93 20,00 (17,35 – 23,85)	<0,001
HbA1C	5,40 ± 0,81 5,38 (5,05 – 5,66)	5,71 ± 0,41 5,67 (5,46 – 5,90)	<0,001

[1] Mann-Whitney U Test
[2] Birinci ve üçüncü çeyrek değerler

Son yıllarda bir taraftan 25(OH)D_3 düzeyinin diyabet patogenezindeki etkisi üzerine çalışmalarla, diğer taraftan vitamin D tedavisinin diyabetten korumada etkisi üzerine çalışmalarla vitamin D'nin diyabet hastalığındaki önemi vurgulanmaktadır. Shankar ve ark. çalışmalarında düşük 25(OH)D_3 seviyeleri ile prediyabet arasında pozitif ilişki saptamışlardır.[14]

Literatürde prediyabetik hastalarda vitamin D düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Modi KD ve ark. çalışmalarında prediyabetik ve diyabetik hastaların vitamin D düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptamışlardır.[15]

Giorelli ve ark. ise hem prediyabetik grupta hem de kontrol grubunda, vitamin D düzeylerini, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaksızın düşük saptamışlardır.[3]

Bu farklı sonuçlar etnik grup farklılığından, mevsimsel farklılıktan, cilt pigmentasyon farklılığından kaynaklanabilir.

Davidson ve ark. prediyabetik ve hipovitaminöz D'li hastalarla yaptıkları çalışmada, 1 yıl vitamin D suplementasyonu ile 25(OH)D düzeyini normal ve üst limitte tutmalarının insülin sekresyonu, insülin duarlılığı ve diyabet gelişiminde bir etkisi olmadığını göstermişlerdir.[16]

Hurst ve ark. vitamin D eksikliği ve insülin rezistansı olan güney asyalı kadınlarla yaptıkları çalışmada vitamin D düzeylerinin düzeltilmesiyle insülin duyarlılığının ve insülin rezistansının düzeltilebildiği, insülin direncini azaltan optimal

vitamin D düzeyinin 80–119 nmol/l olduğu gösterilmiştir. Ancak insülin sekresyonunda bir değişiklik saptanmamıştır.[17]

Seida ve ark.'nın meta-analizinde prediyabetik ve T2DM' li hastalarda vitamin D tedavisinin glukoz homeostazının düzeltilmesinde ve diyabetten korumada bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.[18]

Vitamin D düzeyleri ile diyabet gelişimi arasında ilişki birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Vitamin D eksikliğinin insülin direncini tetiklediği ve T2DM' ye yol açan etmenlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmamızda prediyabetik hastalarda vitamin D seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış olması vitamin D eksikliğinin, T2DM oluşumunun bir önceki basamağı olan prediyabetik dönemde de önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda erken dönemde yapılacak replasman tedavisi T2DM oluşumunu önleyici bir etken olabilir. Diyabet ve vitamin D ilişkisi ile ilgili açıklığa kavuşması beklenen konulardan bazıları; prediyabet gelişimine vitamin D' nin katkısı için belli bir düzey ve altı şeklinde bir kavram ortaya atılabilir mi, prediyabette vitamin D tedavisinde tutulması gereken vitamin D düzeyinin belli sınırları var mı, kalsiyum yanında eklemek gerekir mi ve vitamin D tedavisi diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde ya da oluşmuşsa ilerlemesini durdurulmada yeri nedir? Çağımızda tehlikeli boyutlarda artış gösteren hasta sayısıyla, morbidite ve mortalitesinin yüksekliği ile diyabetin hem korunmasında hem tedavisinde D vitamininin öneminin daha iyi aydınlatılması için bu konuda daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high- risk state for diabetes development. The Lancet 2012;379(9833):2279-90.
2. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and Type 2 Diabetes: a Systematic Review. European Journal of Clinical Nutrition 2011;65:1005–15.
3. Giorelli GDV, Matos LND, Saado A, Soibelman VL, Dias CD. No association between 25-hydroxyvitamin D levels and prediabetes in Brazilian patients. A cross- sectional study. Sao Paulo Med J 2015;133 (2):73-7.
4. Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A, et al. Serum vitamin –D predicts insülin resistance in individuals with prediabetes. Indian J Med Res 2013;138:853-60.
5. Danescu LG. Shiri L. Levy J. Vitamin D and Diabetes Mellitus. Endocrin 2009;35: 11-7.
6. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. Rheum Dis Clin N Am 2012;38:179–206.
7. Griz LHM, Bandeira F, Gabbay MAL, Dib SA, EduadeCarvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update – 2013. Arq Bras Endocrinol Metab 2014; 58(1):1-8.
8. Krul-Poel Y.H.M, Westra S, VanWijland H.J.J, et al. Vitamin D status and health-related quality of life in patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 2016;33(3):306.
9. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, et al. Vitamin D Deficiency: A New Risk Factorfor Type 2 Diabetes? Ann Nutr Metab 2012;61:337–48.
10. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insülin sensitivity. Nutrition Research Reviews 2009;22;82–92.
11. Abbasi F, Blasey C, Feldman D, Caulfield MP, Hantash FM, Reaven GM. Low Circulating 25-Hydroxyvitamin D Concentrations are Associated with Defects in Insulin Action and Insulin Secretion in Persons with Prediabetes. The journal of nutrition 2015;145:714–9
12. Ozfirat Z. Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. Postgrad Med J 2010;86:18-25.
13. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al. Serum Vitamin D and Subsequent Occurrence of Type 2 Diabetes. Epidemiology 2008;19:666–71.

14. Shankar A, Sabanayagam C, Kalıdındı S. Serum25-Hydroxyvitamin D Levels and Prediabetes Among Subjects Free of Diabetes. Diabetes Care 2011;34:1114–19.
15. Modi KD, Ahmed MI, Chandwani R, Hari Kumar KVS. Prevalance of vitamin D deficiency across the spectrum of glucoseintolerance. Journal of Diabetes & Metabolic Disorder 2015;14:54.
16. Davidson MB, Duran P, Lee ML, Frıedman TC. High-Dose Vitamin D Supplementation in People with Prediabetes and Hypovitaminosis D. Diabetes Care 2013;36:260–6.
17. VonHurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insülin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insülin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. British Journal of Nutrition 2010;103,549–55.
18. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Improving Glucose Homeostasis and Preventing Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(10):3551–60.