TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VİTAMİN D REPLASMANININ İNSULİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Funda DATLI YAKARYILMAZ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA
2012

KABUL VE ONAY

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Vitamin D Replasmanının İnsülin Direnci Üzerine Etkisi" başlıklı, Dr.Funda Datlı Yakaryılmaz'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 26 /03 /2012

Prof.Dr.Nahide KONUK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Sevim GÜLLÜ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Rıfat EMRAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın gerek oluşumu, gerekse sürecinde her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Sevim Güllü'ye,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emek veren başta Uzm. Dr. Uğur Ünlütürk olmak üzere, Hemşire Zennure Uslu'ya, Hemşire Özlem Çoban'a, Endokrinoloji Laboratuarı çalışanlarına ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diabetes Mellitus 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Tanı 4
2.1.4. Sınıflama 5
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus (NIDDM) 6
2.2. C. İnsülin Direnci 10
2.2.1. Tanım 10
2.2.2. İnsidans 10
2.2.3. Etiyopatogenez 10
2.2.4. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması 11
2.2.5. İnsülin Direncinin Hücre Düzeyinde Sınıflaması 13
2.2.6. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet 14
2.2.7. İnsülin Direnci ve Klinik Diyabet Gelişimi 16
2.3. D Vitamini-hormonu 16
2.3.1. D Vitamini Tanım, Genel Bilgiler 16
2.3.2. Vitamin D Sentez ve Metabolizması 17
2.3.4. Plazma 1,25 (OH)2D Seviyesini Etkileyen Faktörler 19
2.3.5. D Vitamini Metabolitleri ve Eliminasyonu 19
2.3.6. Parathormon ve Vitamin D İlişkisi 19
2.3.7. Vitamin D Eksikliği Tanımı 20
2.3.8. Vitamin D Eksikliği Nedenleri 20
2.3.9. D Vitamini – Hormonun Fonksiyonları 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. Olgular 25

3.2. Antropometrik Ölçümler 26
3.3. Biyokimyasal Ölçümler 26
3.4. İnsulin Duyarlılığı ve Beta Hücre Fonksiyon Değerlendirmesi 27
3.5. İstatistiksel Değerlendirme 27
4.1. OGTT ve Miks Meal Test Sonuçları 29
4.2. Kovaryans Analiz Sonuçları 33
5. TARTIŞMA 38
ÖZET 44
KAYNAKLAR 48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA : Amerikan Diyabet Cemiyeti
AIGR : erken faz insülin salınımı
ALP : Alkalen fosfataz
ALT : Alanin amino transferaz
AUCinsulin/AUCglukoz : insülin eğri altı alan/glukoz eğri altı alan
BAG : Bozulmuş açlık glukozu
BGT : Bozulmuş glukoz toleransı
Ca : Kalsiyum
CGRP : Kalsitonin geni ile ilgili peptid
D2 vitamin : Ergokalsiferol
D3 vitamin : Kolekalsiferol
DBP : D vitamini bağlayıcı protein
DHK : Dehidrokolesterol
DM : Diabetes mellitus
FABP : Yağ asidi bağlayan protein
FDA : Amerikan gıda ve ilaç dairesi
GLP : Glikagon benzeri peptid
GİP : gastrik inhibitör polipeptid
GZA : Güneş zirve açısı
HDL : Yüksek dansiteli protein
HNF : Hepatosit nükleer faktör
HOMA-IR : homeostasis model assesment-IR
HOMA-β : homeostasis model assesment-β
IAPP : Adacık amiloid polipeptid
IDDM : İnsülin bağımlı diabetes mellitus
IFCC : Uluslararası Klinik Biyokimya ve Tıbbi Laboratuvarlar Federasyonu
IGI : insulinojenik indeks
İL : interlökin
İNF : interferon

İRMA	**:** immünoradiometrik assey
IRS	**:** İnsülin reseptör substrat
Kr	**:** Kreatinin
LDL	**:** Düşük dansiteli lipoprotein
MODY	**:** Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet
NİDDM	**:** insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus
OGTT	**:** Oral glukoz tolerans testi
P	**:** Fosfor
PTH	**:** Parathormon
QUICKI	**:** quantitative insulin duyarlılığı kontrol indeksi
RAİ	**:** Radio immun assay
RANK	**:** Reseptör aktivatör nükleus faktör
Th	**:** T yardımcı
TNF	**:** Tümör nekrozis faktör
UV	**:** Ultraviyole
VDR	**:** Vitamin D reseptör
VDYE	**:** D vitamini yanıt elementleri
WHO	**:** Dünya Sağlık Örgütü
1,25 (OH)D	**:** Kalsitriol
25 (OH)D	**:** Kalsidiol

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 2.1. Vitamin D metabolizması 18

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında..... 4
Tablo 2.2. OGTT yorumu ADA kriterleri..... 5
Tablo 2.3. İnsülin direncinin etyolojik sınıflaması 6
Tablo 4.1. Tanı Gruplarına Göre Demografik Özellikler 28
Tablo 4.2. Bazal ve Altıncı Ay ölçümleri (kilo, BKI, lipid profili, 25 (OH)D ve HbA1c) 29
Tablo 4.3. Bazal ve Altıncı Ay OGTT ve Miks Öğün Sırasında Ölçülen Glukoz Değerleri 30
Tablo 4.4. Bazal ve Altıncı Ay OGTT'lerinde Ölçülen İnsülin Değerleri 31
Tablo 4.5. AUCglu, AUCins ve HbA1c ile Vitamin D düzeyleri korelasyon analizi 32
Tablo 4.6. Altıncı ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre HbA1c, plazma glukoz ve serum insülin değerlerinin analizi 33
Tablo 4.7. Kilo dışlandığında tüm grup HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI, IGI, AIGR, AUCins/AUCglu ve HbA1c bazal ve altıncı ay değerlerinin analizi 34
Tablo 4.8. AIGR (0-60) tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi..... 34
Tablo 4.9. HOMA-IR tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi..... 35
Tablo 4.10. HOMA-β tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi..... 35
Tablo 4.11. QUICKI tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi..... 36
Tablo 4.12. IGI tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi..... 36

Tablo 4.13. AUCins/AUCglu tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi 37
Tablo 4.14. HbA1c tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi 37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yağda eriyen vitaminlerden birisi olan D vitamini vücutta üretilebilmesi ve üretildiği yer dışında başka bölgelerde etki gösterebilmesi nedeni ile de günümüzde bir hormon olarak tanımlanmaktadır (1). Kalsiyum metabolizması üzerine etkilerinin yanında, endokrin sistem ile ilgili fizyolojik işlevlere de sahiptir. D vitamininin hormon olarak aktif şekli olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25 (OH)2D)'nin en önemli fizyolojik etkisi kalsiyum dengesi üzerinedir. Son yıllarda D vitamini kalsiyum, kemik ve mineral metabolizması dışında insülin direnci ve ilişkili hastalıkların patofizyolojisinde rolü olabileceği de düşünülmektedir. Bunun bir kanıtı vitamin D eksikliği olanlarda anormal glukoz toleransı ve diyabete daha sık rastlanmasıdır (1-2).

Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ile vitamin D eksikliği arasında ilişki mevcuttur (2-3). Vitamin D'nin endokrin pankreas ve özellikle beta hücreleri üzerine olan rolüyle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Birçok çalışmada, populasyonlar da farklılık göstermekle birlikte vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizmi ile Tip 2 DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (4).

Daha önce yapılan çalışmalarda, 25 OH vitamin D düzeyi tip 2 DM'li bireylerde tip 2 DM'li olmayan kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur (5-6). Vitamin D eksikliği ya da yetersizliğine neden olabilecek birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında güneşe maruziyetin az olması, diyette yetersiz alım, koyu cilt rengi, ileri yaş, obezite, obezite nedeni ile yapılan bypass cerrahileri, çölyak hastalığı ve çeşitli ilaçlar (antiepileptikler gibi…) sayılabilir (3-7). The Third National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988- 1994) sonuçlarında Amerika Birleşik Devletlerinde vitamin D eksikliği kış döneminde %57'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (8). Artan sayıda kanıtlar çoğu populasyonda ciddi vitamin D eksikliğinin (<25nmol/L) sık olarak izlendiğini, suboptimal Vitamin D düzeyinin ise (<75nmol/L) yüksek enlem bölgeleri hariç, neredeyse standart sayılabileceğini göstermektedir (9). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupada

özellikle yaşlı nüfusda vitamin D eksikliğine sık rastlanmakta, ancak sağlıklı genç nüfustaki vitamin D eksikliği prevelansı üzerine veriler yetersizdir (10).

Vitamin D eksikliği, hiperglisemi, artmış HbA1C, insulin direnci ve diyabet insidansında artışla ilişkilendirilmiştir. Chiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25-OH vitamin D düzeyi ile insulin duyarlılığı arasında pozitif ilişki ve beta hücre fonksiyonları ile negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır (11). Diğer bir çalışmada tip 2 diyabetik ve vitamin D eksikliği olan kadınlarda D vitaminin yerine konulması ile insülin duyarlılığının arttığı saptanmıştır. Vitamin D replasmanı ucuz ve kolay ulaşılacak bir tedavidir. Diyete düşük doz vitamin D eklenmesi ve oral replasman tedavisi ile diyabet ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve metabolik kontrolün sağlanmasında etkili olabilir.

Vitamin D'nin muhtemel etki mekanizması insulin sekresyonun uyarılması ve insulin duyarlılığı üzerinedir. Vitamin D'nin pankreas beta hücrelerindeki nükleer reseptörlerini etkileyerek insulin sekresyonunu arttırdığı düşünülmektedir (12).

Bu çalışmanın amacı, diyabeti, glukoz tolerans bozukluğu veya bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda vitamin D düzeyi ve insülin direnci arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize, insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklarla seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diabetes mellitusun tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi gereklidir (13).

Diyabetes mellitus'un prevalans ve insidansları coğrafi bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre farklılık gösterir. Yeryüzünde diyabet prevalansının en yüksek olduğu topluluk Pima yerlileridir, tam tersine en düşük pravelans ise Alaska yöresi Eskimolarındadır (14).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization)'nün yaptığı çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın başlarında da 300 milyona ulaşması beklenmektedir (15). Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜRDEP) verilerine göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır (16). TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının %13,7"ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının %90 artığı saptanmıştır (16).

Tip 2 DM genel olarak orta yaş grubunun ve yaşlıların hastalığıdır, ancak son yıllarda genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da sıklığı giderek artış göstermektedir (17).

2.1.3. Tanı

Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre diyabet tanısı, açlık kan glukozunun venöz plazmada ardışık en az iki ölçümde 126 mg/dl ve/veya üzerinde olması ile konur (18). Ayrıca günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın venöz plazmadan ölçülen serum glukoz değerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi de tanı koymak için yeterlidir (18) . (Tablo 1)

Tablo 2. 1. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında

Tanı Kriterleri (*) ADA-2011
1. HbA1C ≥ %6,5 veya
2. AKŞ ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) 8 saatlik açlık sonrası veya
3. OGTT (75 gr) 2. saatinde Plazma Glukozu ≥200 mg/dl (11,1 mmol/L) veya
4. Klasik hiperglisemi belirtileri+Random Plazma Glukozu ≥200 mg/dl (11,1 mmol/L)
5. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): AKŞ < 100 mg/dl ve OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl
6. Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) (**): AKŞ 100-125 mg/dl ve OGTT'de 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl

Hemoglobin A1C, ADA, EASD, IDF ve IFCC temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesinin 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantılar sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1C'nin kesim noktasını %6,5 olarak belirlemiştir (6).

2.1.3.1. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

OGTT, diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Test, sabah erken saatlerde başlatılmalı ve 10 ile 12 saat açlık sonrasında uygulanmalıdır

OGTT sırasında başlangıç kanı alındıktan sonra kişi, birkaç dakika içinde glukozlu suyu içer, 30 dakika aralıklar ile serum örnekleri alınır. OGTT uygulamalarında glukoz dozu endikasyona göre farklılık göstermektedir.

2.1.3.2. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG; Imparied Fasting Glucose-IFG)

Bozulmuş Açlık Glukozu, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA 2011) kriterlerine göre, açlık serum glukozunun 100 ile 125 mg/dl arasında olmasıdır. Ayrıca OGTT 2. saat glukoz değerinin 140 mg/dl'nin altında olarak belirtilmiştir (20).

2.1.3.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT; İmpaired Glucose Tolerance-IGT)

Bozulmuş Glukoz Tolerans tanısı ADA 2011 kriterlerine göre, AKŞ <100 mg/dl ve OGTT sonrası 2. saat kan glukozu ölçümünün 140 ile 199 mg/dl arasında olması gerektiği bildirilmiştir (20) (Tablo2.2).

Tablo 2.2. OGTT yorumu ADA kriterleri

Sonuç	AKŞ (mg/dl)	2. saat KŞ
Normal	<100	<140
Bozulmuş Açlık Glukozu	100-126	<140
Bozulmuş Glukoz Toleransı	<100	140-199
T2DM	>126	>200

2.1.4. Sınıflama

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip bulunmaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tablo 2.3. İnsülin direncinin etyolojik sınıflaması

Fizyolojik Nedenler
1- Puberte
2- Gebelik
3- Yaşlılık
4- Uzun süreli immobilizasyon
Metabolik Nedenler
1- Tip 2 diyabet
2- Obezite
3- Hipoglisemi
4- Ciddi malnütrisyon
Endokrin Nedenler
1- Tirotoksikozis
2- Cushing sendromu
3- Feokromasitoma
4- Akromegali
Diğer Nedenler
1- Sedanter yaşam
2- İnfeksiyonlar
3- Cerrahi
4- Sepsis
5- Yanık
6- Travma
7- Kronik inflamasyon
8-İlaçlar (steroid, diüretik, oral kontraseptif, beta bloker)

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus (NIDDM)

Tip 2 diyabet yaygınlığı ve neden olduğu akut-kronik komplikasyonlar nedeni ile günümüzde hala en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Uzun

asemptomatik dönem mevcuttur ve tanı anında kronik komplikasyonlar birçok hastada mevcuttur (13, 21).

2.1.5.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretimi artışı rol oynar (13-14). Primer defekt insülin direnci ve /veya insülin eksikliğidir (13). Tip 2 diyabet de primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu düşünülmektedir (22). İnsülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu Tip 2 diyabetin patogenezinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz net değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına rağmen hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Hiperglisemi patogenezinde 3 önemli faktör rol oynar:

A- Beta hücre insülin salgısının bozulması
B- Karaciğerde glikoz üretiminin artması
C- İnsülin direnci

A. Beta Hücre İnsulin Salgısının Bozuluğu

Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyinde yaklaşık 2-2,5 kat artış olur. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücresi daha fazla insülin salgılayamaz hale gelir. Sonuç olarak açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki azalmaya karşılık hepatik glukoz üretimi de artmaya başlar ve bu durum açlık glisemisinin daha da yükselmesine katkıda bulunur. İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler:

1. İnsülin Salgısında Kantitatif Bozukluklar

Preklinik dönemde varolan insülin direnci, normale göre daha da fazla insülin salgılanarak aşılmaya çalışılır; normal glukoz toleransı ancak bu şekilde sürdürülebilir (13).

2. İnsülin Salgısında Kalitatif Bozukluklar

a) Birinci Faz İnsülin Salgısında Bozulma

İntravenöz glukoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgısında hızlı artış olur ve 2-4 dakika arasında bu artış pik yapar. 6. dakikadan itibaren giderek yavaşlar. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glikoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşir (13).

b) Pulsatil İnsülin Salgılanmasında Bozukluk

Normalde her 5-15 dakikada bir periyodik olarak insülin salgılanır. Salgılanan insülin hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önler, insülin duyarlılığnı korur. Pulsatil olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde down regülasyona yol açar ve insülin direncine sebep olur (13).

3. Proinsülin Salgılanmasında Anomaliler

Proinsülin insülinin %5'i kadar biyolojik aktiviteye sahip olup insülin immünoreaktivitesinin normal bireylerde %2-4'ünü, Tip 2 diyabette ise %8-10'unu oluşturur. İnsülin direnci ve kronik hiperglisemi, beta hücrelerinin sürekli uyarılmasına neden olur. Artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında, aslında insülopeni söz konusudur (13).

4. Glukoz Toksisitesi

Hiperglisemi beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar, ayrıca periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır. Yüksek glukoz düzeylerine sürekli maruz kalan beta hücresinde, insülin gen transkripsiyonunun bozulduğu; bunun da insülin sentezini ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (13).

5. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid, IAPP)

Beta hücrelerindeki insülin salgı granüllerinde insülin ile birlikte üretilip salgılanan bir hormondur. Kanda insülin seviyelerinden çok düşük seviyelerde bulunmaktadır (insülinin 1:10-50 oranında). Amilinin hücre dışında beta hücresine

bitişik olarak birikmeye başlayarak nütriyentlerin plazmadan beta hücresine girişini engellediği, sonuçta beta hücresinin ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir (13).

6. Calcitonin Gene Related Peptid, CGRP

Amilin ile moleküler olarak %46 oranında benzerlik göstermektedir. Hayvan deneylerinde intravenöz olarak verildiğinde insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (13).

7. İnkretinler (GLP-1, GIP, Galanin)

Oral glukoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olurlar. Glukagon like peptide-1 (GLP-1) ince barsakta sentezlenen potent insülin salgılatıcısıdır. Besin maddeleri ile uyarılarak beta hücresi üzerinde spesifik reseptörüne bağlanır ve insülin salgılanmasına yol açarlar.

8. Lipotoksisite

BGT'dan Tip 2 diyabete geçişte, beta hücre fonksiyonlarında azalmayı açıklamak için glukotoksisite gibi lipotoksisite kavramı üzerinde de durulmaktadır. Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma, beta hücresinde trigliserid birikimine ve apopitozise yol açmaktadır (13).

9. İnsülin Salgılanması Bozukluğunda Genetik Nedenler

Glukozun beta hücresi tarafından tanınmasında, insülin sentezi ve salgılanmasında rol oynayan proteinlerdeki mutasyonlar beta hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır (13).

B. Hepatik Glikoz Üretiminde Artış

Diabetes mellitus patogenezinde diğer ana metabolik bozukluktur. Karaciğerde glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yolları ile olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın nedeni henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı mevcuttur, bu durum açlık hiperglisemisine neden olur. Diyabetiklerde hepatik

glukoneogenez artışının primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu mevcuttur (13).

C. İnsülin Direnci

Aşağıda ayrıntılı bahsedilecektir.

2.2. C. İnsülin Direnci

2.2.1. Tanım

İnsülin direnci, belli bir düzeyin üzerinde salgılanmış olan insüline normal biyolojik yanıtın alınamaması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (23). İn vivo ortamda, plazma insülini, serum glukoz düzeyine göre bulunması gereken düzeyin çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir (24,25). Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (26).

2.2.2. İnsidans

Tip 2 Diabetes mellitus ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glukoz toleranslı bireylerde de insülin direnci yaklaşık %25 oranında tespit edilmiştir (27). İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı sağlıklı bireylerde de geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır ve insülin direncinin prevalansı bu nedenle tam olarak bilinememektedir (23).

2.2.3. Etiyopatogenez

İnsülin direncine yol açan etkenler iki ana başlıkta incelenebilir:

a) Kalıtsal Faktörler
b) Edinsel Faktörler

a) Kalıtsal Faktörler (Tip 2 Diyabette İnsülin direncinin Genetiği)

Tip 2 diyabette genetik penetransı oldukça yüksektir ve insülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli yer tutmaktadır. Bazı ailelerde insülin direncinin kuşaklar boyu iletilmiş olması, insülin direncinde genetik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Ancak bu veriler Tip 2 diyabet vakalarının tümünü açıklamada yeterli olmamaktadır (28). Tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında insülin direncini belirleyen otozomal ko-dominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (29). İnsülin reseptör geninde bugüne dek 50'den fazla mutasyon tanımlanmış olmakla beraber, bunların insülin direncinde önemli bir rolü gösterilmemiştir ve bunların hiçbiri genel anlamda Tip 2 diyabetli olguların tamamında patogenezi açıklamakta tek başına yeterli değildir (30,31).

İnsülin direncinin ailesel geçiş özelliği Pima yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar ve Kafkas ırkına mensup bireylerin birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (32). İnsülin direncinde rol oynayabilen birçok gen defekti tespit edilmiş, ancak bu tür defektler teorik olarak Tip 2 diyabete yatkınlığın poligenik kalıtımsal özelliğine katkıda bulunmakla birlikte etiyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır (Tablo 2.5) (33).

b) Edinsel Faktörler

Günümüzde, sanayileşme ve teknolojideki yeniliklerin getirdiği sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve özellikle bunların zemininde gelişerek çağımızda adeta salgın haline gelen obezite insülin direncine yol açan en önemli edinsel faktörlerdir.

İnsülin direnci ile ilişkili bu edinsel faktörler:

2.2.4. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması

Günümüzde insülin direncinin vücudun birçok dokusunda geliştiği kabul edilmekte ise de başlıca görüldüğü üç hedef doku iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin, kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alınmasını,

depolanmasını ve kullanılmasında rol alır. Karaciğerde ise glukojen oluşumunu ve depolanmasını sağlar, ayrıca glukoneogenez ve glukojenolizi inhibe ederek sonuçta glukoz üretiminin azalmasına neden olur.

1- İskelet Kasında İnsülin Direnci

Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının %75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğu bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada Tip 2 diyabette insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki defektin en yoğun görüldüğü dokunun iskelet kası olduğu saptanmıştır (23).

2- Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

İnsülin, yağ dokusundaki hormon sensitif lipazın trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalamasını inhibe eder. Tip 2 diyabet ve obezitede insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. İnsülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artar ve esterleşmemiş yağ asiti salınması artar. Ayrıca yükselmiş esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri beta hücresinin insülin salgılama kapasitesi üzerine de olumsuz etkide bulunmaktadır (13).

3- Karaciğerde İnsülin Direnci

Karaciğer açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış ile açlık kan şekeri artar. Karaciğerden glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yolu ile olur. Ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunur; çünkü üretilen glukoz özellikle periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Ayrıca Tip 2 diyabetik hastalarda hepatik glukoz çıkışının normal olması, karaciğerin normal metabolik fonksiyon gösterdiği anlamına gelmez; çünkü hiperglisemi sağlıklı kişilerde hepatik glukoz üretimini baskılar (13). İnsülin direnci post-reseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir (34).

2.2.5. İnsülin Direncinin Hücre Düzeyinde Sınıflaması

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden salınması, sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyel aralığa geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Reseptörü ile birleşen insülin internalize edilir, bir dizi postreseptör olayı tetikler. Bu basamakların birinde veya birkaçında gerçekleşecek herhangi bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesi ile sonuçlanacaktır. Yakın zamana kadar insülin direncinin karaciğer, kas ve yağ dokusuna sınırlı olduğu düşünülürken günümüzde, yapılan deneysel hayvan çalışmaları sonucunda artık beta hücresi hatta sinir hücrelerinde bile insülin direnci olduğu bilinmektedir (35). Gen knockout (KO) teknolojisi ile homozigot veya heterozigot olarak genlerin inhibisyonu sonucunda proteinlerin sentezinin engellenebilmesi, insülin uyarısı sonrası hücre içi sinyal iletiminde görevli proteinlerin insülin direncindeki yeri ve önemi hakkında önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Bu genel bilgiler eşliğinde insülin direncini hücre bazında; pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyde sınıflandırılmaktadır.

1) Pre-reseptör Düzeyde İnsülin Direnci

a) Beta hücresinden normal olmayan salgı ürünleri (Defektif proinsülin ve insülin molekülü) gen yapısındaki mutasyonlar sonucu defektif insülin molekülleri oluşur. Pro-insülindeki yapısal bozukluklara bağlı olarak da proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz.

b) Dolaşan insülin karşıtı hormonlar (Kontr-regülatuar hormonlar, insülin ve reseptörüne karşı oluşmuş antikorlar) kortizon, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorlar ve insülin reseptör antikorları gibi insülin antagonistleri insülin direncine katkıda bulunur.

c) İskelet kası kan akımında ve lif tipinde değişiklikler (çok sayıda GLUT-4 içeren tip 1 liflerin kaybı ve tip 2 liflerinde artış) Pre-reseptör düzeydeki insülin direncinden asıl sorumlu olan mekanizmadır. İnsülin duyarlı hedef dokuların kan gereksinimindeki bozukluklar insülinin etkisi için önemlidir (36).

2) Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

a) İnsülinin reseptörüne bağlanma anormallikler

b) Hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin down-regülasyonu

c) İnsülin reseptör sayısında azalmaya neden olan IR gen mutasyonları (36)

d) İnsülin- reseptör komplekslerinin hücre içine alımında ve insülinin intraselüler degradasyonunda yavaşlama

3) Post-reseptör Düzeyde İnsülin Direnci

a) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde akkiz defektler (36).

b) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini azaltan insülin reseptör gen (beta subunit) mutasyonları

c) Protein tirozin fosfataz aktivitesinin ekspresyonu ve regülasyonundaki anormalikler

d) IRS-1 insülin aracılı fosforilasyonunda azalma

e) Dokuda GLUT-4 proteinlerinin sayı, hücre içi dağılım, işlev, translokasyon ve aktivitesindeki anormallikler

f) Glukojen sentetaz aktivitesinde azalma

g) Pirüvat dehidrogenaz aktivitesinde azalma

h) Reseptör sinyal ileti sistem anomalileri

i) Glukoz fosforilasyonunda azalma

j) Glukoliz ve glukoz oksidasyonunda defektler

2.2.6. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

Monogenik veya poligenik olduğuna ilişkin tartışmalar devam etmekle birlikte, soya-çekimin Tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir rol oynadığı tartışmasızdır. Tip 2 diyabetik kişinin birinci derece akrabalarında diyabet görülme riski ise hayat boyunca %40-50 arasındadır (37). Yaşam tarzı ve diğer sosyal değişkenlerin oldukça büyük bir klinik önemi vardır. Klinik açıdan Tip 2 diyabet,

tipik olarak aşağıdaki sıra ile gelişen ve hastalık sürecinin farklı evrelerini temsil etmesi olası üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

1- İnsülin duyarlılığında azalma, insülin direnci
2- İnsülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta- hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
3- Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Yüksek açlık kan şekeri ile birlikte karaciğerde glukoz üretiminin artması Tip 2 diyabetin göreceli olarak geç bir fenomenidir (38-41). Karaciğerde artmış glukoz üretimi, glukagon ile hepatik insülin oranında meydana gelen değişikliğin karaciğer metabolizmasına etki ederek karaciğerde glukoneogenezi artırması sonucu meydana gelmektedir.

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta-hücrelerinden insülin sekresyonu iki fazda olur, biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgısı fazıdır. İnsülin salınımı pulsatildir. Beta-hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtiler, insülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzeninde değişikliklerdir. Glukoz kullanımında azalma veya insülin direnci Tip 2 diyabet gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır.

İnsülin duyarlılığında azalma klinik olarak insülin tarafından uyarılan glukoz kullanımındaki azalma ile tespit edilir. Hücre düzeyinde insülin direnci insülinin işlevinde azalma şeklinde tanımlanır ve sadece glukoz kullanımını değil aynı zamanda insüline karşı diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zamanla çeşitli sinyalizasyon yollarında, pek çok hücre ve dokuda farklı defekt ve bozuklukların değişik kombinasyonları gelişebilir ve bu durum, bu tip hastaların klinik fenotiplerindeki heterojenliği sağlar (42,43).

2.2.7. İnsülin Direnci ve Klinik Diyabet Gelişimi

İnsülin direncine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenmektedir.

1. Preklinik diyabet evresi (Normoglisemik Hiperinsülinemik dönem)
2. Glukoz intoleransı evresi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
3. Erken klinik diyabet evresi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
4. Klinik diyabet evresi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem) (44)

2.3. D Vitamini-hormonu

2.3.1. D Vitamini Tanım, Genel Bilgiler

D vitamini yağda eriyen vitamin grubundan olan A.D.E.K vitaminleri içinde yer alan, primer olarak intra ve ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor regülasyonunda rol oynayan en etkili hormon olarak tanımlanmaktadır. D vitamini kimyasal açıdan en büyük (27C) steroid yapıda hormondur (47). Kalsidiol 25 (OH)D, kalsitriol 1.25 (OH)2D3, ergokalsiferol D2 (bitkisel kaynaklı) ve kolekalsiferol D3 (hayvansal kaynaklı) olarak adlandırılırlar. D vitamini öncülü previtamin D3, deride bulunan provitamin D3 (7- dehidrokolesterol)'den ultraviyole ışınları aracılığı ile nonenzimatik olarak sentez edilir. Sentez için güneş ışınlarının 290-315 nm dalga boyunda olması ve maruziyetin 20-30 dakika olması yeterlidir. Dalga boyu 295 nm ve yaz ayının öğle saatlerinde sentez en fazladır. Günlük el ve yüzün ortalama 20 dakika güneşe maruziyeti yeterli olup günlük 200 internasyonal ünite (IU) oral alıma eşit olduğu tahmin edilmektedir (46).

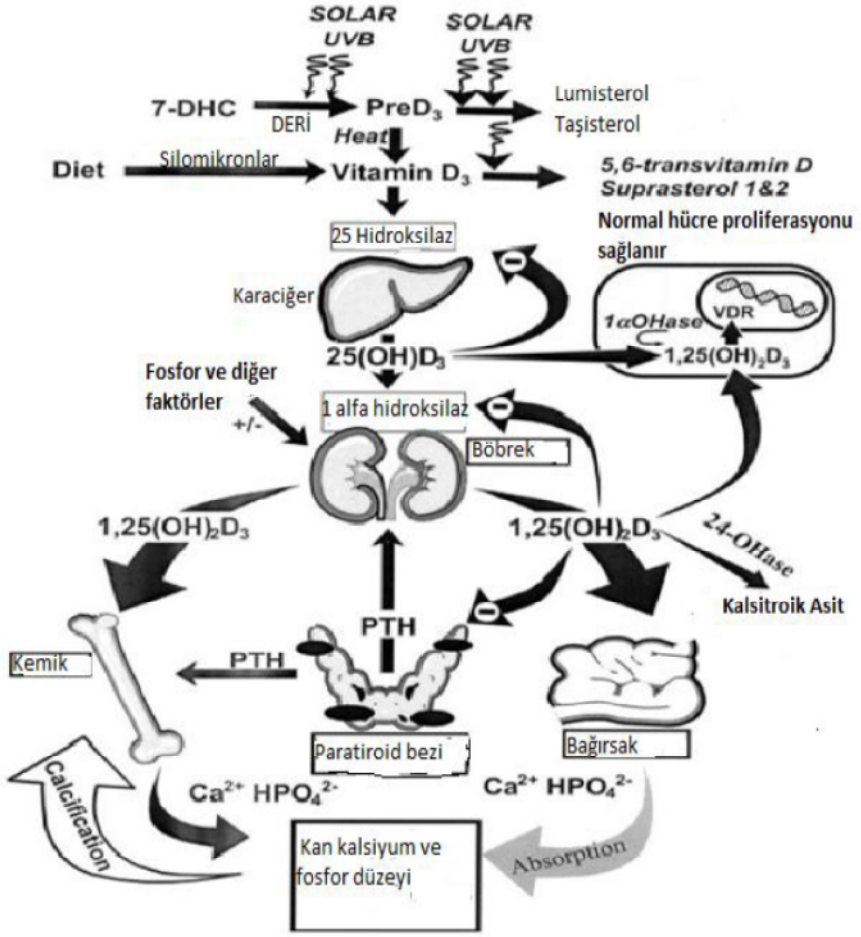
Bebekler, yatalak hastalar ve yaşlılarda güneş maruziyeti yetersiz olması nedeni ile vitamin D sentezi yetersiz olabilir. Ayrıca, kuzeydeki bölgelerde, özellikle kış aylarında sentez için yeterli UVB olmadığından D vitamini ile zenginleştirilmiş gıdalar diyete eklenmelidir (47). Beyaz ten renginde olan kimselerde epidermisin içinde UV ışınlarının geçişi daha fazla olur ve dönüşüm daha hızlıdır. Esmerlerde ve

siyah derililerde, ayrıca ırksal özellik nedeniyle cildi kalın olanlarda 7-dehidrokolesterol'ün D3 vitaminine dönüşümü yavaş olur. Bu dönüşümde ki en önemli faktörün melaninin UV ışınlarını absorbe ederek vitamin D dönüşümünü azaltması olduğu düşünülmektedir. Güneşe fazla maruz kalan insanlarda D vitamini intoksikasyonu gelişmemesinin nedeni; prekolekalsiferol ve kolekalsiferol'ün kalsiyum metabolizmasında çok az etkili olan fotoizomerlerine dönüşmeleri olduğu gösterilmiştir (47,48).

Diyet ile alınan D vitamini; hayvansal D vitamini kolekalsiferol (D3) ve bitkisel kaynaklı D vitamini ise ergokalsiferol (D2) olacak şekilde sınıflandırılır.

2.3.2. Vitamin D Sentez ve Metabolizması

Vitamin D'nin 2 major formu bulunmaktadır: Kolekalsiferol (D3) ve Ergokalsiferol (D2). Kolekalsiferol iki basamaklı biyo-aktivasyona uğrar ve aktif şekli olan 1.25 (OH)2D (kalsitriol)'e dönüşür (49). İlk basamak 25 hidroksilasyon basamağıdır ve hız sınırlayıcı basamak değildir. İkinci basamak böbrekte bulunan 1 alfa hidroksilaz enzimi ile olur, bu basamak vitamin D sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır (50). Aşağıdaki şekilde vitamin D metabolizması gösterilmiştir (şekil 2.1).



Şekil 2.1. Vitamin D metabolizması (49)

Oral yolla alınan vitamin D paranteral uygulamadan farklı olarak plazma 25 (OH)D düzeyini daha hızlı ancak daha kısa süre artışına neden olmaktadır (51). 25 (OH)D kemik ve bağırsakta etkilidir, ancak sadece yüzde biri potenttir. Kalsitriol (1,25 (OH)2D) karaciğer 25 hidroksilaz üzerine kısmi negatif feedback mekanizması vardır, ancak bu yüksek miktarda vitamin D alımı sonucunda oluşacak vitamin D intoksikasyonunu önleyebilecek düzeyde değildir (52). Karaciğer vitamin D için esas depolanma yeridir ve yarılanma ömrü yaklaşık 14 gündür (53). Karaciğer aynı zamanda P-450 sistemi ile 25 (OH)D'ü inaktif metabolitlerine metabolize edebilme yeteneğine de sahiptir (54). Karaciğerde sentezlenen 25 (OH)D, vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak aktif formuna dönüşmek üzere böbreklere taşınır. Renal tübüler hücrelerde 25 (OH)D'i aktif formu olan 1,25 (OH)2D dönüştüren 1 alfa hidroksilaz ve inaktif metabolit olan 24,25 (OH)2D oluşturan 24 alfa hidroksilaz bulunmaktadır

(55,56,57). İnsanlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin baskın olduğu bölge distal nefrondur (58).

2.3.4. Plazma 1,25 (OH)2D Seviyesini Etkileyen Faktörler

Plazma 1,25 (OH)2D düzeyi, 25 (OH)D konsantrasyonu, 1 alfa hidroksilaz ve 24 alfa hidroksilaz enzim aktivitelerine bağlıdır. 1 alfa hidroksilaz enzimi primer olarak; Paratiroid hormon (PTH), plazma fosfat düzeyi ve 1,25 (OH)2D konsantrasyonu tarafından denetlenmektedir (59). Hipokalsemi; 1,25 (OH)2D oluşumunu hem direkt hem de PTH aracılığı ile arttırır. Ayrıca 1,25 (OH)2D paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece kendi sentezini düzenlemiş olur (50). Vitamin D için diğer bir düzenleyici faktör ise fosfattır. Hipofosfatemi 1 alfa hidroksilazı indükler, hiperfosfatemi durumunda ise inhibe edilir. Fosfatın enzim üzerindeki etkisi direkttir. 1-alfa hidroksilaz enzimi kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde inhibe edilebilir (60). PTH sekresyonu artışı ve hipofosfatemi 1 alfa hidroksilazı stimule ederek 1,25 (OH)2D üretilmesini sağlarlar (60,61).

Büyüme hormonu ve prolaktin de 1,25 (OH)2D sentezini stimüle eder; büyüme, gebelik ve laktasyon esnasında artmış olan D vitamini gereksinimi bu mekanizma ile karşılanır (62).

2.3.5. D Vitamini Metabolitleri ve Eliminasyonu

D vitamini aktif formu olan 1,25 (OH)2D'nin yarılanma ömrü 3-5 gündür, 25 (OH)D'den farklı olarak yağ dokusunda birikmez. D vitamini ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir.

2.3.6. Parathormon ve Vitamin D İlişkisi

Paratiroid hormon (PTH), kalsitonin ve aktif D vitamini ile beraber kalsiyum ve fosfor homeostazisini düzenlemektedir. PTH hücre zarındaki reseptörlere bağlanarak adenilat siklazı uyarır, cAMP üretimini hızlandırır ve intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artmasını sağlar. Böbreklerde, kalsiyum reabsorbsiyonunu ve fosfatın ekskresyonunu uyarır. PTH ayrıca bağırsaktan

kalsiyum absorbsiyonunu da arttırmaktadır. 1,25 (OH)2D düzeyinin serumda artması ile PTH salgılanması inhibe olur (63).

2.3.7. Vitamin D Eksikliği Tanımı

Vitamin D eksikliğinin tanımıyla ilgili kesin değerler yoktur, ancak <20 ng/mL (veya <50nmol/L) 25 (OH)D düzeyini vitamin D yetmezliği olarak tanımlansa da 20-29.9ng/mL (veya 51-74 nmol/L) 25 (OH)D olan düzeyler ise hipovitaminöz D olarak tanımlanırken, >30 ng/ml 25 (OH)D yeterli olarak tanımlanmaktadır (64,65,66).

D vitamini eksikliği laboratuar olarak üç evreden oluşur. Birinci evrede hipokalsemi gelişir, buna bağlı olarak paratiroid hormon salgısı artar, plazma fosfat düzeyi normaldir. Kemiklerde radyolojik olarak saptanabilen hafif demineralizasyon hali vardır. İkinci evrede serum kalsiyumu normal düzeye çıkar, fakat fosfat düzeyi düşmüştür, aminoasidüri vardır. Plazmada PTH düzeyi ise daha da yükselmiştir. Bu evrede dışarıdan verilen ilave hormona kemikler yanıt verir ve hiperkalsemi oluşur. Kemiklerde belirgin raşitizm ve osteomalazi belirtileri ortaya çıkar. Üçüncü evrede kalıcı hipokalsemi gelişir; plazma fosfat düzeyindeki düşme belirginleşir, PTH konsantrasyonu daha da artar. Dışardan verilen hormon kalsemiyi yükseltemez ve demineralizasyon belirgindir, kemiklerin büyümesi, yenilenmesi durmuştur.

2.3.8. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacının az miktarı gıdalardan karşılanırken, büyük kısmı ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7DHC'un foto izomerizasyonu sonucu karşılanmaktadır (67, 68). Vitamin D yapımını etkileyen faktörler: dış etkenler olarak; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün etkin saatleri (11.00-15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoler ve albedo (yüzeyden ışınların yansıması) olarak sıralanabilir, kişisel faktörlerden ise; cilt tipi, yaş, giyim, güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir (68,69).

Enlem ile mevsimsel değişiklikler: D vitamini kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelere ulaşırken, kış sonu en düşük seviyelerine düşmektedir. Ekvatora

yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamin sentezlenmektedir (70).

Atmosferin özellikleri: Ozon tabakası UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde %10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır (70).

Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği: Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir.

Melanin: Ciltte bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucudur. Melanin doğal bir filtre olup, 290-315nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve pro D3 vitamini ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Ciltte melanin miktarı artıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmi olmaktadır.

Yaşlanma: Yaşlanmada epidermiste 7- dehidrokolesterol konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır (71,72).

Güneş gören cilt alanı: Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında bariyer teşkil etmektedir.

Güneş koruyucular: UVB ve UVA (321–400nm) ışınlarını absorbe etmek için üretilen bu ürünler cildin D vitamin yapımını engellemektedir. Mor ötesi ışınlarının D vitamin sentezi özelliğinden yararlanmak için kısa süreli olarak ve güneş koruyucusuz güneş ışınlarına maruz kalınmalı ancak sonrasında güneş koruyucu sürülmelidir (73,74).

Obezite: Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük saptanmıştır. Buna neden olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir.

2.3.9. D Vitamini – Hormonun Fonksiyonları

a) Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları

D vitamini, bağırsak, kemik ve böbrekler üzerine, kalsiyum değerlerini

normal sınırlarda tutmak için üç farklı mekanizma ile etki eder:

a1) Barsaklarda 1,25 (OH)2 D vitamininin etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

a2) 1,25 (OH)2 D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistiktir. Hem PTH hem de 1,25 (OH)2 D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor- Kb) ligandının üretimini uyarırlar. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

a3) 1,25 (OH)2 D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (71).

b) Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

1980'li yıllara kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan birçok çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bunlardan otoimmun hastalıklar, inflamatuar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (75).

Enterosit, osteoblast ve distal renal tubulusların hücre nukleusları dışında birçok dokuda 1,25 (OH)2 D vitaminin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR reseptörlerinin gösterilmesi en önemli buluşlardan birisidir (76).

b1) Diyabet:

Vitamin D eksikliğinin insanlarda tip 2 diyabet gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Vitamin D ve beta hücre fonksiyonları üzerine yapılan birçok çalışmada vitamin D eksikliği olanlara erken dönem vitamin D replasmanı ile glukoz toleransında parsiyel düzelme ve glukoza karşılık insülin sekresyonu ile karelasyon saptanmış (77). Ayrıca steptozosin nedenli diyabetik farelerde plazma kalsiyum düzeyleri, VDR bağlayıcı protein ve kemik kitlesinde azalma saptanmış.

D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immun sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (78,79). D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin beta hücrelerinde de bulunur.

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş'te yapılan çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili saptanmış (80). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransı gelişiminde suçlanmıştır (81).

b2) Kanser:

Laboratuar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar ile D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (82).

b3) Kalp Hastalıkları:

Kardiyovasküler etkilerinden vasküler muskuler kontraksiyon fonksiyonlarını arttırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı saptanmıştır (83,84).

Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve kalp krizinin kış aylarında %53 daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarıyla D vitamin yapımına etkisinin olduğunu düşündürmektedir (85,86).

b4) Kronik Böbrek Hastalığı:

VDR'nin paratiroid bezlerinde bulunur. 1,25 (OH)2D vitamini PTH üzerine inhibitör etkiye sahiptir, bu durum PTH ile 1,25 (OH)2D vitamini arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına kanıttır. Kronik böbrek hastalarında D vitamin yapımı yetersiz olduğundan hiperparatiroidi gelişmektedir.

b5) Raşitizm, Osteoporoz ve Osteomalazi:

D vitamini eksikliğinin klinik bulguları çocuklarda raşitizm olarak adlandırılırken, yetişkinlerde ise osteomalazi olarak gözlenmektedir (76). D vitamin eksikliğinde hastalar çoğu zaman kemik ve kaslarda ağrısından şikayet etmektedir. Bu hastalar çoğu zaman fibromiyalji ve nonspesifik kollajen vasküler hastalıklar gibi yanlış tanı almaktadırlar.

b6) İmmun Fonksiyonları ve Otoimmun Hastalıklar

Periferal kan mononükleer hücrelerinde D vitamin reseptörlerinin (VDR) tespiti ile immun sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur (87,88). 1,25 (OH)2D vitamininin direkt hedefleri Th1 ve Th2 hücreleridir. Sessiz CD4+T hücreler düşük konsantrasyonda D vitamin reseptörü (VDR) eksprese ederler, aktivasyondan sonra bu konsantrasyon 5 kat artar. D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, immunglobulin salgılanmasını baskılaması şeklindedir (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Nisan 2010- Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran 20-65 yaşları arasında, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve Bozulmuş Glukoz Tolerası (BGT) tanısı ile takip edilen 36'sı kadın 14'i erkek toplam 50 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 20-65 yaş arasında olmak
2. Metformin harici oral anti-diyabetik ilaç veya insülin kullanmamış olmak
3. Tip 2 diyabet ve en az 3 aydır metformin tb kullanıyor olmak
4. Hb A1C ≤ 7
5. Ca^{+2} metabolizmasını etkileyebilecek ilaç (Ca ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatörleri, antiepileptikler, tiroid hormon ilaçları, steroidler) kullanmamak,
6. İnsülin direnci ve Ca^{+2} metabolizmasını etkileyebilecek ek hastalığı (karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, kemik hastalıkları, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumları) olmamak,

Çalışmaya dahil olmama kriterleri:

1. 20 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak,
2. İnsülin tedavisi alıyor olmak,
3. Aktif karaciğer hastalığı
4. Serum kreatinin erkekler için > 1. 5 mg/dl, kadınlar için >1. 4 mg/dl
5. Proliferatif diyabetik retinopati
6. Saptanmış koroner arter hastalığı
7. Kanser tanısı
8. Gebelik ve laktasyon
9. Sigara kullanımı

3.2. Antropometrik Ölçümler

Tüm hastaların boy ve bel çevresi, vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Beden kitle indeksi vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması formülü ile elde edildi (ağırlık / boy^2, kg / m$^{2)}$. Bel ve kalça çevresi ölçümleri alındı.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Hastalara en az 8 saatlik açlık sonrası sabah saat 08: 00'da Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği test odasında oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT'de BGT olan hastalara 75 gr glukoz verilirken, metformin tedavisi alan tip 2 diyabetik hastalara mix öğün testi yapıldı, 380 kkal. lik ''ENSURE plus'' kullanıldı. Hastaların ön kol yüzey venine intravenöz kanül takıldı ve bu iv kanül yoluyla hastalardan 0, 60, 120. dakikalarda kan glikoz ve insülin ölçümü için kan alındı. Her hastadan sabah 08: 00'de, en az 8 saatlik bir açlık döneminden sonra alınan kan örnekleri 4 cc jelli biyokimya tüpüne ve 2 cc sitrat içeren hemogram tüpüne alındı. Bu tüplerde açlık plazma glukozu ve insulini, total kolesterol, LDL (low density lipoprotein) kolesterol, HDL (high density lipoprotein) kolesterol, trigliserid, 25 hidroksi vitamin D ve Hb A1c düzeyleri çalışıldı.

Test öncesi alınan kan örneklerinde total kolesterol düzeyleri, kolestrol oksidaz- peroksidaz reaksiyonuyla enzimatik olarak; HDL ve LDL direkt ölçümle enzimatik olarak; trigliserid <400 mg/dl ise hesaplamalı olarak; trigliserid >400 mg/dl ise LDL – kolesterol kiti ile homojen enzimatik yöntemle direkt olarak Roche Modüler Biyokimya analizörlerinde çalışılmıştır. 1,25 (OH)2D3 shımadzu marka cihazda HPLC (Hepenheim-Almanya, High-performance liquid chromatography) yöntemiyle; insülin ise immunotech marka cihazda IRMA (Louvain la Neuve-Belçika, immunoradiometric assay) kullanılarak ölçüldü.

Çalıştığımız yönteme göre elde edilen vitamin D düzeyleri <25 ng/ml olanlar vitamin yetmezliği, ≥25 ng/ml olan değerler ise normal vitamin düzeyi olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalardan 25 OH vitamin D düzeyi <25 ng/ml olanlara 12 haftada bir 300.000 ıü olacak şekilde 25 (OH) vitamin D (kolekalsiferol) replasmanı yapıldı. Tedaviye başlandıktan 3 ay sonra hastalar değerlendirilerek

serum 25 OH vitamin D düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalar 6. ayın sonunda antropometrik, laboratuvar ölçümleri ve OGTT tekrarı için kontrol vizitine çağrıldı. Hastaların takiplerinin 6. ayında laboratuvar ölçümleri ve OGTT' leri tekrarlanarak bazal ve 6.ay değerleri karşılaştırıldı.

3.4. İnsulin Duyarlılığı ve Beta Hücre Fonksiyon Değerlendirmesi

Tüm hastaların insülin duyarlılığı ve pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı; erken faz insülin salınımı (AIGR), homeostasis model assesment-IR (HOMA-IR), homeostasis model assesment-β (HOMA-β), quantitative insulin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI) ve insulinojenik indeks (IGI) ile değerlendirildi.

İnsülin duyarlılığı için HOMA-IR ve QUICKI kullanıldı. HOMA-IR: açlık serum insülini (μU/ml) x açlık plazma glukozu (mmol/lt) / 22.5 ve QUICKI: 1 / [log insülin(μU/ml) + log glukoz (mg/dl)] formülleri kullanılarak hesaplandı (90). Beta hücre fonksiyonu ise HOMA-β: (20 x açlık insülin)/ (açlık glukoz (mmol/lt) – 3.5), ilk hızlı faz insülin sekresyonu IGI: ([60. Dakika insülin- 0. Dakika insülin]/[60. Dakika glukoz- 0. Dakika glukoz]), erken faz insülin salgısı ise AIGR(0-60): [insülin AUC(0-60)/glukoz AUC(0-60)] formülleri ile ve OGTT esnasındaki glukoza insülin yanıtı ise AUCinsulin / AUCglukoz kullanılarak hesaplandı (90).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Bazal ve 6. ay değerleri arasındaki farklar alınarak farkların normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi kullanılarak incelendi. Veriler normal dağıldığından ve parametrik test varsayımları sağlandığından her bir tanı grubu içinde bazal ve 6.ay değerleri açısından antropometrik ölçümler ve kan değerleri üzerinden değişim olup olmadığı Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi ve İki Yönlü Karma Varyans Anlalizi ile test edilmiştir. Değerler arasındaki ilişkiler Pearson's korelasyon katsayısı ile incelendi. Eğri altında kalan alanların hesaplanmasında trapezoidal kural kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 20-65 yaş arası toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Hastaların bazal OGTT sonucunda BGT tanısı ile takip edilen altı hastaya oral anti-diyabetik tedavi başlandı, çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 44 hastadan sekizi ise takiplerine gelmemesi nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Kalan 36 hastanın 17'si Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT), 19'u Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik bilgileri tablo 4.1'de verilmiştir. BGT grubundaki hastaların 13'si kadın, 4'ü erkek ve yaş ortalaması 49±11,5 iken T2DM grubundaki hastaların 15'i kadın, 4'ü erkek ve yaş ortalaması ise 53,1±7,1 idi.

Hastaların laboratuvar verileri tablo 4.2' de verilmiştir. Katılımcıların çalışma sonunda serum 25 OH vitamin D düzeylerinde anlamlı artış saptandı (14,2'e karşı 32,1 $p < 0,001$). Hastaların vitamin D replasmanı sonrasında altıncı ay verileri bazal verileri ile kıyaslandığında; BKİ ve kilo ölçümlerinde altıncı ay değerlerinde anlamlı azalma olduğu saptandı (kilo $p=0,003$, BKI $p=0,003$). Hastaların HbA1C değerlerinde çalışma sonunda bazale göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (6.22'e karşı 6.10 $p=0.016$) . Lipid profili değerlendirmesinde serum total kolesterol ve trigliserit ölçümlerinde altıncı ay değerlerinde bazale göre değişiklik olmazken serum HDL-kolesterol düzeylerinde azalma LDL-kolesterol değerlerinde ise yükselme saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Tanı Gruplarına Göre Demografik Özellikler

	BGT	**T2DM**
Yaş (yıl)	49±11,5	53,1±7,1
Erkek/Kadın	4/13	4/15
Kilo (kg)	76,2±13,3	82,2±13,3
BKI (kg/m2)	29,4±5,1	31,9±4,8

Tablo 4.2. Bazal ve Altıncı Ay ölçümleri (kilo, BKI, lipid profili, 25 (OH)D ve HbA1c

	Bazal Ortalama±SDn=36	**6.ay ortalama±SDn=36**	**p**
Kilo (kg)	79.4±13.5	78.3±13.8	0.003*
BKI (kg/m2)	30,58±5,04	30,19±5,35	0,003*
Total kolesterol (mg/dL)	188,86±39,34	190,80±3575	AD
Trigliserit (mg/dL)	154,80±59,32	151,17±74,07	AD
HDL-kolesterol (mg/dL)	50,55±13,77	45,40±9,72	0,001*
LDL-kolesterol (mg/dL)	107,63±30,95	115,71±25,36	0,030*
25 (OH)D (ng/mL)	14,2±7,09	32,14±18,48	<0,001*
HbA1C (%)	6.22 ± 0.47	6.10 ±0.45	0.016*

AD: Anlamlı değil

4.1. OGTT ve Miks Meal Test Sonuçları

Hastaların sonuçları tablo 4.3'de verilmiştir. Bazal ve altıncı ayda yapılan OGTT ve miks öğün testler esnasında 0., 60. ve 120. dakikalarda alınan kan örneklerinden çalışılan plazma glukoz ve serum insülin düzeyleri ölçümleri açısından tüm grup ve gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde 0.,60. ve 120. dakika plazma glukoz ölçümlerinde T2DM grubunda tüm zamanlarda, BGT grubunda ise 120. dakika glukoz değerlerinde anlamlı olmayan düşme izlendi.

Tablo 4.3. Bazal ve Altıncı Ay OGTT ve Miks Öğün Sırasında Ölçülen Glukoz Değerleri

Glukoz	*Bazal*	*6.ay*	*p-değeri*
	Bozulmış Glukoz Toleransı grubu (n=17)		
OGTT (dakika)	Glukoz düzeyleri (mg/dl) (ortalama±SD)		
0'	97,0±7,4	99,2±8,03	AD
60'	146,50±38,2	153,50±47,3	AD
120'	146,1±34,20	127,25±22,9	=0,058
	Tip 2 Diyabet Grubu (n=19)		
Miks Öğün (dakika)	Glukoz düzeyleri (mg/dl) (ortalama±SD)		
0'	111,78±14,32	108,9±17,8	AD
60'	179,7±42,90	168,6±38,9	AD
120'	165,84±33,8	158,6±50,2	AD
	Tüm grup (n=36)		
OGTT/miks öğün	Glukoz düzeyleri (mg/dl) (ortalama±SD)		
0'	105,0±13,7	104,4±14,8	AD
60'	164,5±43,6	161,7±43,0	AD
120'	156,8±35,0	144,3±42,6	=0,054

AD: Anlamlı değil

Hastaların serum insülin sonuçları tablo 4.4.'de verilmiştir. Dinamik testler esnasında 0., 60. ve 120. dakikalarda serum insülin ölçümlerinde BGT grubunda bazale göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, T2DM grubunda bazal ve altıncı ay serum insülin değerlerinde anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.4). Çalışma kolları birlikte değerlendirildiğinde ise tüm zaman dilimlerinde serum insülin düzeylerinde azalma olduğu saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Bazal ve Altıncı Ay OGTT'lerinde Ölçülen İnsülin Değerleri

Insulin	Bazal	6.ay	p-değeri
	Bozulmuş Glukoz Toleransı grubu (n=17)		
OGTT	insulin düzeyleri (µIU/ml) (ortalama±SD)		
0'	13,4±7,0	9,54±2,7	=0,065
60'	74,0±54,0	60,40±69,9	AD
120'	62.75±40,76	37.7±22.4	AD
	Tip 2 Diyabet Grubu (n=19)		
Miks Öğün	insulin düzeyleri (µIU/ml) (ortalama±SD)		
0'	15,3±8,0	10,0±7,6	**0,007***
60'	97,9±99,5	61,9±61,2	**0,031***
120'	108,2±98,7	57,0±38,3	**0,006***
	Total (n=36)		
OGTT/miks öğün	insulin düzeyleri *(µ*IU/mL*) (*ortalama±SD*))*		
0'	14,5±7,5	9,8±5,8	**0.001***
60'	87,0±81,6	61,2±64,3	**0.012***
120'	87,4±80,1	48,2±33,0	**0.003***

AD: Anlamlı değil

Hastaların çalışma sonu vitamin D düzeyi ile insülin eğri altında kalan alan (AUC insülin), glukoz eğri altında kalan alan (AUC glukoz) ve HbA1c düzeyleri ile korelasyon sonuçları tablo4.5'de verilmiştir. Buna göre çalışma sonunda HbA1c ile vitamin D arasında negatif korelasyon saptandı (r= -0.96; p= 0.009). Ancak çalışma sonunda Vitamin D düzeyleri ile AUC insulin, AUC glukoz arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. AUCglu, AUCins ve HbA1c ile Vitamin D düzeyleri korelasyon analizi

n=36	p değeri
	Vitamin D (bazal)
AUC Glukoz bazal	0,889
AUC İnsülin bazal	0,921
HbA1c bazal	0,256
	Vitamin D (6.ay)
AUC Glukoz 6.ay	0,401
AUC İnsülin 6.ay	0,877
HbA1c 6. ay	-0,009 (r=0,96)

AUCglukoz: OGTT esnasında elde edilen plazma glukoz değerlerine ait eğri altı alan ölçümü
AUCinsulin: OGTT esnasında elde edilen serum insulin değerlerine ait eğri altı alan ölçümü

Hastaların replasman sonrası altıncı ay 25 (OH)vitamin D düzeylerine göre HbA1c, glukoz ve insülin değerlerinin tablo 4.6.'da verilmiştir. Altıncı ayın sonunda katılımcılar 25 (OH)vitamin D düzeyine göre <30 ng/ml ve >30 ng/ml olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde HbA1c altıncı ay ölçümlerinde 25 (OH)vitamin D >30 ng/ml grubunda bazale göre anlamlı azalma saptandı (6,33'e karşı 6,20, p= 0,012). Her iki grupta dinamik testler esnasında elde edilen bazal ve altıncı ay plazma glukoz değerleri incelendiğinde bazale göre anlamlı fark saptanmadı. Ancak bazal ve altıncı ay serum insülin değerleri karşılaştırıldığında; 25 (OH) vitamin D > 30 ng/ml olan grubunda 0. dakika ölçümlerinde bazale göre anlamlı fark saptandı (15,8'e karşı 9,95 p=0,002). 120. dakika serum insülin ölçümlerinde ise her iki grupta düşme saptanırken, bu düşme 25 (OH) vitamin D<30 ng/ml olan grupta anlamlı düzeye ulaşmaktaydı (82,4'e karşı 32,0, p= 0,025).

Tablo 4.6. Altıncı ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre HbA1c, plazma glukoz ve serum insülin değerlerinin analizi

		Bazal	6.Ay	P
HbA1c (%)	Vitamin D < 30 ng/ml (n=16)	6,09± 0,53	6,04± 0,57	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=20)	6,33± 0,28	6,20± 0,29	0,012
Glukoz 0 dk (mg/dl)	Vitamin D < 30 ng/ml (n=16)	103,5± 14,5	105,0± 16,0	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=20)	107,1± 13,1	105,1±13,9	AD
Glukoz 60 dk (mg/dl)	Vitamin D < 30 ng/ml (n=16)	164,7± 46,5	165,5±31,6	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=20)	166,7± 42,3	166,6± 37,9	AD
Glukoz 120 dk (mg/dl)	Vitamin D < 30 ng/ml (n=16)	154,9± 41,2	151,5± 38,4	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=20)	161,5± 27,6	140,9± 46,1	=0,06
İnsülin 0 dk (µIU/ml)	Vitamin D < 30 ng/ml (n=16)	13,1± 2,1	9,5± 1,6	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=20)	15,8± 1,6	9,95± 1,3	**0,002***
İnsülin 60 dk (µIU/ml)	Vitamin D < 30 ng/ml (n=16)	61,7± 22,6	25,6±16,6	=0,078
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=20)	102,5± 17,8	82,6± 13,05	AD
İnsülin 120 dk(µIU/ml)	Vitamin D < 30 ng/ml (n=16)	82,4±22,6	32,0± 8,6	**0,025***
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=20)	93,5±17,8	59,4± 6,7	=0,052

AD: anlamlı değil

4.2. Kovaryans Analiz Sonuçları

Tüm hastaların pankreas beta hücre fonksiyonları; AIGR, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI ve IGI ile değerlendirildi. İnsülin duyarlılığı için HOMA-IR ve QUICKI kullanıldı.

Hastaların insülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyon değerlendirmeleri tablo 4.7' de verilmektedir. Bu değerlendirmelerde; insülin duyarlılığına etkili olan kilo kaybı dışlandığında tüm grup analizlerinde altıncı ay HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI, AIGR, AUCins/AUCglu ve HbA1c ölçümlerinde bazale göre anlamlı değişiklik olduğu görüldü. Bazale göre altıncı ay IGI değerlerinde düşme olmasına rağmen bu düşüş anlamlı düzeye ulaşmamaktaydı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kilo dışlandığında tüm grup HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI, IGI, AIGR, AUCins/AUCglu ve HbA1c bazal ve altıncı ay değerlerinin analizi

	Bazal n=36	**6.ay n=36**	**p**
HOMA-IR	4,2±0,5	2,6±0,3	**0,004**
HOMA_β	150,9±17,7	89,9±8,3	**0,001**
QUICKI	0,14±0,002	0,15±0,003	**0,001**
IGI	3,3±0,9	1,1±0,2	AD
AIGR (0-60)	0,16±0,017	0,09±0,009	**0,001**
AUCins/AUCglu (µU/ml)/ (mg/dl)	0,3±0,05	0,5±0,07	**0,022**
HbA1c (%)	6,2±0,07	6,1±0,07	**0,019**

AD: anlamlı değil,
HOMA-IR: homeostasis model assesment-IR
HOMA-β: homeostasis model assesment-β
QUICKI: quantitative insulin duyarlılığı kontrol indeksi
IGI: insulinojenik indeks
AIGR: erken faz insülin salınımı
AUCinsulin/AUCglukoz: insülin eğri altı alan/glukoz eğri altı alan

Katılımcıların tanı ve altıncı ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre gruplanarak, kilo kaybı dışlanarak erken faz insülin salınımı AIGR 0 ve 60. dakika plazma glukoz ve serum insülin değerleri kullanılarak hesaplandı. Bunun nedeni; çalışmamızda yapılan OGTT ve miks öğün testlerinde 0.,60. ve 120. dakikalara ait veriler bulunmasıydı. Tüm gruplarda 6.ay AIGR ölçümlerinde düşme gözlenirken bu düşüş T2DM vitamin D>30 ng/ml ve BGT Vitamin D<30 ng/ml olan gruplarda anlamlı düzeye ulaşmaktaydı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. AIGR (0-60) tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi

		AIGR (0-60) Bazal	**AIGR (0-60) 6. Ay**	**p**
T2DM	Vitamin D < 30 ng/ml (n=7)	0,128±0,04	0,09±0,02	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=12)	0,153±0,03	0,098±0,015	**0,045**
BGT	Vitamin D < 30 ng/ml (n=9)	0,193± 0,03	0,103± 0,019	**0,009**
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=8)	0,150±0,04	0,094±0,02	AD

AD: anlamlı değil
AIGR: erken faz insülin salınımı

Katılımcılar tanı ve 6.ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre gruplanarak insulin duyarlılığı HOMA-IR ile incelendiğinde, tüm gruplarda bazale göre HOMA-IR değerlerinde düşme gözlendi ancak bu düşüş T2DM vitamin D > 30 ng/ml ve BGT Vitamin D < 30 ng/ml olan gruplarda anlamlı düzeye ulaşmaktaydı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. HOMA-IR tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi

		HOMA-IR Bazal	**HOMA-IR 6.ay**	**p**
T2DM	Vitamin D < 30 ng/ml (n=7)	3,5±1,9	2,8±0,6	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=12)	4,8±0,9	2,8±0,5	**0,037***
BGT	Vitamin D < 30 ng/ml (n=9)	4,9± 1,1	2,3± 0,6	**0,030***
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=8)	3,5±1,2	2,3±0,6	AD

AD: anlamlı değil
HOMA-IR: homeostasis model assesment-IR

Katılımcılar tanı ve altıncı ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre gruplanarak ve kilo kaybı dışlanarak pankreas beta hücre insülin salınımı HOMA-β ile incelendiğinde, tüm gruplarda bazale göre düşme gözlenirken bu düşüş sadece BGT Vitamin D<30 ng/ml olan grupta anlamlı düzeye ulaşmaktaydı (208,2± 35,9'e karşı 98,5±16,8 p 0,003) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. HOMA-β tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi

		HOMA_β Bazal	**HOMA_β 6.ay**	**p**
T2DM	Vitamin D < 30 ng/ml (n=7)	108,7±38,3	81,6±17,9	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=12)	129,8±29,2	87,4±13,6	AD
BGT	Vitamin D < 30 ng/ml (n=9)	208,2± 35,9	98,5±16,8	**0,003***
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=8)	156,9±38,2	92,4±17,8	AD

AD: anlamlı değil

HOMA-β: homeostasis model assesment-β

Katılımcılar tanı ve altıncı ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre gruplanarak ve kilo kaybı dışlanarak insülin duyarlılığı QUICKI ile incelendiğinde, tüm gruplarda bazale göre artış gözlenirken bu artış sadece T2DM Vitamin D > 30 ng/ml olan grupta anlamlı düzeye ulaşmaktaydı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. QUICKI tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi

		Quicki Bazal	**Quicki 6.ay**	**p**
T2DM	Vitamin D < 30 ng/ml (n=7)	0,14±0,00	0,15±0,01	=0,099
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=12)	0,13±0,01	0,15±0,02	**0,003**
BGT	Vitamin D < 30 ng/ml (n=9)	0,13± 0,00	0,14±0,00	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=8)	0,14±0,01	0,14±0,01	AD

AD: anlamlı değil
QUICKI: quantitative insulin duyarlılığı kontrol indeksi

Katılımcılar tanı ve altıncı ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre gruplanarak ve kilo kaybı dışlanarak insulinojenik indeks (IGI) değerlendirildiğinde bazal ve altıncı ay ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. IGI tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi

		IGI Bazal	**IGI 6.ay**	**p**
T2DM	Vitamin D < 30 ng/ml (n=7)	1,0±2,1	0,38±0,5	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=12)	3,8±1,6	1,6±0,4	AD
BGT	Vitamin D < 30 ng/ml (n=9)	3,2± 2,0	0,25±0,48	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=8)	1,3±2,1	2,0±0,5	AD

AD: anlamlı değil
IGI: insulinojenik indeks

Katılımcılar tanı ve altıncı ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre gruplanarak ve kilo kaybı dışlanarak AUCins/AUCglu ile incelendiğinde, tüm gruplarda bazale göre düşüş gözlenirken sadece DM Vitamin D > 30 ng/ml olan grupta sınırda anlamlı saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. AUCins/AUCglu tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi

		AUCins/AUCglu Bazal	**AUCins/AUCglu 6.ay**	**p**
T2DM	Vitamin D < 30 ng/ml (n=7)	1,0±2,1	0,38±0,5	=0,086
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=12)	3,8±1,6	1,6±0,4	**0,050**
BGT	Vitamin D < 30 ng/ml (n=9)	3,2± 2,0	0,25±0,48	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=8)	1,3±2,1	2,0±0,5	AD

AD: anlamlı değil
AUCinsulin/AUCglukoz: insülin eğri altı alan/glukoz eğri altı alan

Katılımcılar tanı ve altıncı ay 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre gruplanarak ve kilo kaybı dışlanarak HbA1c incelendiğinde, tüm gruplarda bazale göre düşüş gözlenirken sadece T2DM Vitamin D > 30 ng/ml olan grupta anlamlı saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.14. HbA1c tanı ve vitamin D düzeyine göre bazal ve altıncı ay değişimi

		HbA1c Bazal	**HbA1c 6.ay**	**p**
T2DM	Vitamin D < 30 ng/ml (n=7)	6,4±0,16	6,3±0,17	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=12)	6,5±0,1	6,3±0,1	**0,013**
BGT	Vitamin D < 30 ng/ml (n=9)	5,88± 0,12	5,86±0,13	AD
	Vitamin D > 30 ng/ml (n=8)	6,1±0,14	6,0±0,15	AD

AD: anlamlı değil

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, D vitamini eksikliği olan Bozulmuş Glukoz Toleranslı ve tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini replasmanın OGTT/miks öğün testleri esnasındaki insülin salınım dinamiği, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı ve kan glukozu regülasyonu üzerine etkisini inceleyen prospektif çalışmadır.

Çalışmaya katılan tüm hastalar değerlendirildiğinde VKİ ve kilo değerlerinde vitamin D replasmanı sonrasında anlamlı azalma saptandı. Orta yaşlı BGT' li ve D vitamin düzeyi normal erkek hastalar üzerinde yapılmış olan prospektif çalışmada alfa-kalsidol 0.75 mcg/gün tedavisinin plazma glukozu, HbA1C ve insulin duyarlılığı (IVGTT ile bakılan) üzerine etkileri değerlendirilmiş ve tedavinin üçüncü ayında tedavi grubunda plasebo grubuna göre glisemik hedeflerde anlamlı fark izlenmemiş, ancak Vitamin D tedavi grubunda ortalama 1,1 kg anlamlı olacak şekilde kilo kaybı saptanmıştır (91). Yakın zamanda yapılmış olan kesitsel çalışmada ise; T2DM hastalarda 25 (OH) vitamin D düzeyi ile BKI, açlık plazma glukozu, serum insülini ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptanmıştır (92). Ancak bu çalışmalardaki denek sayısının kısıtlı olması ve ikinci çalışmanın kesitsel olması bu sonuçların önündeki en önemli kısıtlayıcı etkenlerdir. Bizim çalışmamızda da çalışmaya katılan tüm hastalar toplu ve tanı gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde çalışma sonunda anlamlı düzeyde kilo kaybı saptandı. Bu bulgu literatürle uyumlu olmakla birlikte çalışmamızda plasebo kontrol grubumuzun olmaması nedeni ile bu kilo kaybının çalışmanın yaz aylarında yürütülmesi ve/ veya hastaların diyete uyumundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı ortaya konulamamaktadır.

Çalışmamızda vitamin D replasmanı sonrası altıncı ay değerlendirilmelerinde HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş gözlendi. NHANES verilerinin kullanıldığı kohort çalışmasında yapılan multivariate lineer regresyon analizi ile toplam 9773 diyabet hastası incelenmiştir (93). Çalışmanın alt grup analizinde vitamin D düzeyinin, 35-74 yaş grubunda HbA1c düzeyi ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Geriyatrik yaş grubunda yapılmış olan diğer bir kesitsel çalışmada, vitamin D düzeyi

ile hiperglisemi prevelansının karşılaştırılmıştır (94). Çalışmada 25 (OH) vitamin D düzeyi 75 nmol/L ve üzerinde olan bireylerde hiperglisemi prevalansı %5.7, 25 (OH) D düzeyi 50- 74.9 nmol/L arası olanlarda hiperglisemi prevalansı %8.7, 25 (OH) D düzeyi 25-49.9 nmol/L arası olanlarda hiperglisemi prevalansı %12.5 ve 25 (OH) D düzeyi 25 nmol/L ve altında olanlarda hiperglisemi prevalansı %13,2 saptanmıştır. Yine bu çalışmada 25 (OH) D düzeyi ile Hb A1C arasında lineer olmayan, etkin negatif korelasyon da saptanmıştır. Yapılmış olan bu çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda da altıncı ay vitamin D düzeyi ile Hba1c değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı, ayrıca kilo etkisi çıkarıldığında da bu ilişkinin devam ettiği gösterildi. Çalışmamızda ayrıca altıncı ay vitamin D düzeyi ve tanı grupları birlikte incelendiğinde replasman sonrası DM ve vitamin D > 30 ng/ml olan grupta anlamlı düzeye ulaşan HbA1c düşüşü izlendi. Yakın dönemde T2DM hastalarda yapılan üç ay takipli çift kör randomize plasebo kontrollü prospektif çalışmada; tedavi koluna 0.5 μg/gün aktif D vitamini verilmiş (95) ve çalışma sonunda tedavi grubunda HOMA-β'da artış, kontrol grubunda açlık plazma glukoz düzeyinde artış saptanırken, serum insülin ve HbA1c düzeylerinde ise her iki grupta anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarını araştırıcılar vitamin D tedavisinin hiperglisemi gelişimini yavaşlattığını ve insülin sekresyonunu arttırdığını ancak insülin direnci üzerine etkisinin olmadığı yönünde değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızın verileri yeterli D vitamini düzeylerine ulaşılmasının glukoz regülasyonunu iyileştirdiği yönündedir.

Bizim çalışmamızda insülin duyarlılığı HOMA-IR ve QUICKI kullanılarak değerlendirildi. Çalışma sonunda hastaların, kilo etkisi ortadan kaldırıldığında bile devam eden, HOMA-IR sonuçlarında bazale göre anlamlı düşme ve QUICKI' de ise anlamlı artış saptandı. Nazarian ve arkadaşlarının yaptığı Vitamin D replasmanının, insülin direnci ve kan glukoz düzeyi regülasyonu üzerine etkisini değerlendiren prospektif çalışmada sekiz BGT'li hasta, dört hafta 10.000 iü/gün kolekalsifereol tedavisi sonrasında insülin duyarlılığı intravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT) ile değerlendirilmiş (96) ve çalışma sonunda erken faz insülin salınımında azalma, insulin duyarlılığında ise anlamlı artış izlenmiştir. İVGTT yöntemi kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada T2DM on hasta vitamin D replasmanı sonrasında insülin direnci ve insülin sekresyonundaki değişim yönünden değerlendirilmiş (97) ve

çalışma sonunda insülin duyarlılığında düzelme izlenmesine rağmen bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Ancak her iki çalışmaya katılan denek sayısının az olması ve bahsedilen ikinci çalışmada IVGTT standart prosedürlere göre yapılmamış olması nedeni ile çalışmaların gücü kısıtlıdır. Bizim çalışmamızda T2DM grubunda miks öğün test esnasında elde edilen serum insülin ve HOMA-IR ölçümlerinde anlamlı azalma ve insülin duyarlılığını değerlendiren QUICKI ölçümlerinde ise bazale göre anlamlı artış saptanması yukarıdaki çalışmaları destekler yöndedir. Ayrıca insanlarda beta hücre fonksiyonunu değerlendirmede inkretin etkiye de yol açan oral glukoz yükleme testinin intavenöz glukoz tolerans yöntemine kıyasla daha fizyolojik bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir ve (98)bu bağlamda çalışmamızda D vitamininin glukoz homeostazı üzerine etkisi daha fizyolojik bir metod ile değerlendirilmiştir.

İnsulin direnci üzerine yapılmış olan; Forouhi ve arkadaşlarının on yıl süren prospektif çalışmasında serum 25 (OH) vitamin D düzeyi ile HOMA-IR arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (99). Altmış beş yaş ve üzerinde diyabetik olmayan hastalarda kalsiyum ve vitamin D replasmanının plazma glukozu üzerine etkisini araştıran plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada ise açlık plazma glukozu ve insulin direnci HOMA-IR ile değerlendirilmiş ve kalsiyum ve vitamin D replasmanının BGT olan yaşlılarda zaman içinde ilerleyen insülin direncindeki artış ve kan glukozundaki yükselme hızını yavaşlattığı gösterilmiştir (100). Sağlıklı ve diyabetik olmayan toplam 126 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada, 25 (OH) vitamin D düzeyi ile insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu arasındaki ilişki hiperglisemik klemp testi ile incelenmiş (9) ve 25 (OH) D konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında pozitif, plazma glukozu ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yine aynı çalışmada düşük vitamin D düzeyinin, insülin direnci ve metabolik sendrom için yüksek riski olduğu saptanmıştır. Fliser ve arkadaşlarının yaptığı benzer başka bir çalışmada 18 sağlıklı erkeğe 1. 5 mcg/gün dozunda aktif D vitamini (kalsitriol) toplam yedi gün verilmiş ancak öglisemik klemp tekniği ile bakılan insulin duyarlılığı ve glukoz uptake'inde plasebo grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (101). Türkiye'de yapılan lise öğrencilerinin vaka olarak seçildiği kesitsel çalışmada ise metabolik sendrom kriterleri ile vitamin D arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Vitamin D düzeyi ile insülin direnci/duyarlılığı arasında

anlamlı ilişki saptanmamıştır (102). Gagnon ve arkadaşları Avustralya Diyabet Obezite ve Yaşam Tarzı değişikliği Çalışmasında beş yıllık izlemde bazal 25 (OH) vitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı (HOMA-S) arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (103). Bizim çalışmamızda da vitamin D replasmanı sonrasında HOMA-IR düzeyinde anlamlı düşme, QUICKI'de ise anlamlı düzeyde artış bu sonuçlarla uyumludur.

Çalışmamızda dinamik testler esnasında glukoz değerlerinde azalma olmasına rağmen bu düşüşler anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Ancak dinamik testler esnasında ölçülen serum insülin değerlerinde saptadığımız düşme vitamin D replasmanı sonrasında tüm hastalarda periferik insülin direncinin azalmasına ikincil olarak eş değer glukoz yüküne karşı daha az insülin salınımı olması şeklinde yorumlanabilir. Literatürde bizim bu bulgumuzu destekler nitelikte başka çalışmalar da mevcuttur. Tip 2 diyabetli 14 hasta ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada, ortalama üç hafta 1-alfa (OH) vitamin D3 2 mcg/gün tedavisinin insulin sekresyonuna etkileri incelenmiş (104) ve OGTT'e yanıt olarak total insülin sekresyonu ve serum yağ asidi düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Baynes ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir kesitsel çalışmada OGTT esnasındaki insülin konsantrasyonları ile 25 (OH) vitamin D arasında da negatif korelasyon bildirilmiştir (105). Metabolik sendrom tanısı ile takip edilen 446 hasta ile yapılan vitamin D ve insülin sekresyonunun incelendiği kesitsel çalışmada, hastalara IVGTT uygulanmış ve serum vitamin D düzeyi ile BKI, açlık insülini, HOMA-IR ve HOMA-β arasında negatif korelasyon saptanmıştır (106). Ancak çalışmada BKI dışlanarak değerlendirildiğinde HOMA ve IVGTT parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise altıncı ay sonunda kilo ve BKI'de anlamlı düşme saptandı, dinamik testler esnasında elde edilen veriler kilo etkisi dışlanarak değerlendirildiğinde HOMA-β, AIGR ve AUCins/AUCglu değerlerindeki anlamlı değişikliğin devam ettiği gözlenmiştir. Çalışma sonunda kilo etkisi dışlanarak değerlendirme yapıldığında vitamin D insülinogenik indeks üzerine etkisi olmasa da eş glukoz yüküne karşı daha az insulin sekresyonu olduğu saptanmıştır. Özellikle insulin sekresyonundaki azalma T2DM grubunda anlamlı düzeye ulaşmaktadır. Bu durum bizim çalışmaya aldığımız T2DM hastalarının henüz daha insülin salınımının ciddi bozulmadığı erken dönemlerinde olmaları ile açıklanabilir.

Yapılan geniş çaplı çalışmalardan; *Nurses Health Study*'nin 83.779 kadın hastayı içeren kohortunda ise D vitamini ve kalsiyum tüketiminin diyabet gelişim riski üzerine etkisi değerlendirilmiştir (107). Çalışmada yirmi yıllık takip sonunda total vitamin D tüketimi ile tip 2 diyabet gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir ancak kalsiyum ve D vitamin tüketimi miktarına göre yüksek ve düşük gruplar incelendiğinde; kalsiyum 1200 mg/gün ve vitamin D 800 IU/gün miktarından fazla tüketenlerde diyabet gelişim riskinin kalsiyum 600 mg/gün ve vitamin D 400 IU/gün miktarından az tüketenlere göre %33 azaldığı saptanmıştır. *Finnish Mobile* klinik çalışma kohortununda da başlangıçta diyabetik olmayan bireyler yaklaşık 22 yıl takip edilmiş (108) ve bazale göre vitamin D düzeyi yüksek olan grupta düşük olan gruba göre daha az diyabet gelişimi saptanmıştır. *Mini- Finland Health* survey parçası olan diğer bir kohortta ise 17 yıllık takip sonrasında serum vitamin D düzeyi ile tip 2 diyabet gelişim riski arasında negatif korelasyon saptanmış ve yüksek vitamin D düzeylerinin tip 2 diyabet gelişimini önlemede etkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (109). Bizim çalışmamızda BGT grubunda D vitamini replasmanı ile HbA1c ve insulin salınımının düzelmesi 25(OH) D'nin diyabetten koruyucu özelliğinin bir göstergesi olabilir.

Tip 2 diyabetik hastalarda vitamin D desteği sonuçları çelişkilidir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda denek sayısının az olması, farklı vitamin D preperatlarının kullanılmış olması, çalışma takip sürelerinin kısa olması sonuçlardaki karmaşanın en önemli sebeplerindendir (110). Vitamin D ve/veya kalsiyumun tip 2 diyabet üzerine olan etkilerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir (111-112*)*. Birinci muhtemel mekanizma olarak; düşük vitamin D düzeyinin paratiroid hormon (PTH) salgısını uyarması, artan PTH'nun beta hücrelerinde insülin sentez ve salgılanmasını inhibe etmesi (113) ve hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunu düzenleyerek hedef hücrelerde insülin direncinde artışa neden olduğu (114-115) düşünülmektedir. Bir diğer potansiyel mekanizma da, 1-25 (OH) vitamin D'nin insülin reseptör ekspresyonunu uyardığı ve böylelikle insülin duyarlılığını arttırdığıdır (116-117). Ayrıca beta hücrelerinde 1-alfa hidroksilaz enzim aktvitesi gösterilmiştir, vitamin D'nin pankreas beta hücre fonksiyonu üzerine etkisinin 1-25 dihidroksi vitamin D aracılığı ile vitamin D reseptörleri üzerinden olduğu düşünülmektedir (118). Vitamin D'nin insulin reseptör ve/veya peroksizome

proliferatör-activated reseptör (PPAR- δ) expresyonunu uyararak da insulin duyarlılığının arttırdığı gösterilmiştir (119).

Çalışma sonunda D vitamin düzeylerine göre gruplara ayrıldığında, 25 (OH) vitamin D >30ng/ml olan grupta HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca çalışma sonunda yapılan dinamik testlerde elde edilen serum insulin düzeylerinde düşüş tüm grupta anlamlı saptanırken BGT grubunda da düşüş olmasına rağmen anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Çalışmanın alt grup analizlerinde; BGT grubunda serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri < 30 ng/nl olanlarda AIGR, HOMA-IR ve HOMA-beta ölçümlerinde düzelmeler saptandı. Çalışmadaki istatistiksel farklılıklar çalışmamızdaki vaka sayımızın az olmasından kaynaklanabilir ancak bu sonuçlar 25 (OH) vitamin D düzeyleri yeterli düzeylere ulaşmasa bile hastaların yapılan replasmandan fayda görebildikleri şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda vitamin D replasmanı sonrasında HbA1c ve kiloda anlamlı düzeyde azalma saptadık. Ayrıca vitamin D replasmanı ile T2DM gelişiminde önemli rolü olan insulin direncinin azalması çalışmamızın en önemli bulgusudur. Bunun yanı sıra çalışmamızda kontrol grubumuzun olmaması ve vaka sayımızın az olması en önemli eksik yönleridir. Vitamin D düzeyi ile T2DM gelişimi arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. Ancak geniş çaplı, prospektif, randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeni ile vitamin D'nin T2DM üzerine olan etkilerine dair kesin sonuçlar elde edilememektedir. Vitamin D'nin diyabet gelişimindeki potansiyel rolünü daha iyi anlamak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Vitamin D Replasmanının İnsulin Direnci Üzerine Etkisi

Düşük vitamin D düzeyinin bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ile ilşkili olduğu gösterilmiştir. Ancak az sayıda vaka içeren prospektif çalışmalar vitamin D'nin insulin duyarlılığını ve/veya insulin sekresyonunu arttırdığını göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, T2DM ve BGT olan hastalarda vitamin D düzeyi ve insülin direnci arasındaki ilişkinin saptanmasıdır. Çalışmaya toplam otuz altı vitamin D eksikliği olan hasta (ortalama yaş 51±9.8), 17 BGT (ortalama yaş 49±11,5) 19 T2DM (ortalama yaş 53,1±7,1) alındı. T2DM tanısı ile takip edilen hastalara mix-öğün testi ve BGT olan hastalara ise standard 75 gr, 2 saatlik OGTT (oral glukoz tolerans testi) uygulandı. Testler esnasında 0., 60., ve 120. dakikalarda venöz kan örnekleri alındı. Eğri altında kalan alan (AUC) glucose/ AUC insulin, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI, IGI ve AIGR hesaplamaları OGTT/MMT esnasında elde edilen veriler kullanılarak yapıldı. Antropometrik ölçümler için bioimpedans analizi yapıldı. İnsulin duyarlılığı HOMA-IR, β-hücre fonksiyonları HOMA-β, IGI, AUCinsulin / AUCglukoz ve QUICKI ile değerlendirildi. Sonrasında tüm hastalara üç ayda bir 300.000 IU kolekalsiferol verildi. Altı aylık takip sonrası tüm tetkikleri tekrarlandı.

Çalışma sonunda tüm grup değerlendirmelerinde serum açlık insulin, kilo ve HbA1c düzeylerinde anlamlı düşme saptandı (sırasıyla p=0.001, p= 0.003 ve p=0.016). İnsulin duyarlılığı üzerine etkili olan kilo kaybı dışlanarak değerlendirmeler yapıldığında: HbA1c, HOMA-IR ve erken faz insulin sekresyonunda (AIGR) anlamlı düşüş, QUICKI'de ise anlamlı artış görüldü (sırasıyla p=0.019, p= 0.004, p= 0.001 ve p= 0.001). β hücre fonsiyonunun göstergeleri olan HOMA-β'da anlamlı azalma ve AUC insulin/AUCglukoz değerlerinde ise anlamlı artış saptandı (sırasıyla p=0.001 ve p= 0.022). Sonuç olarak çalışmamızın sonuçları vitamin D eksikliği olan BGT ve tip 2 diyabetik hastalara vitamin D

replasmanının VKİ ve HbA1c düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğunu ve insülin direncini azalttığını göstermektedir. Çalışmamızda plasebo kontrol grubumuzun bulunmaması nedeni ile kilo kaybı çalışmanın yaz aylarında sürdürülmesi ve diyet uyumluluğu gibi faktörlerle ilişkisi incelenememiştir. Ancak insülin duyarlılığı üzerine etkili olan kilo kaybı faktörünün ortadan kaldırılması ile HOMA-IR, HOMA-β, Quicki, AUCins/AUCglu, AIGR ve HbA1c ölçümlerinde anlamlılığın devam etmesi önemli gibi görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D; Tip 2 Diyabet; Bozulmuş Glukoz Toleransı; İnsülin duyarlılığı

SUMMARY

The Effects of Vitamin D Replacement on İnsulin Resistance

Low serum vitamin D was shown to correlate with impaired glucose tolerance (IGT) and increased risk of type 2 diabetes (T2DM). Although prospective studies with small sample sizes suggest an action for vitamin D in improving insulin sensitivity and/or insulin secretion, there is still an ongoing debate on this topic.

The aim of this prospective study was to determine whether vitamin D supplementation improves glucose homeostasis in patients with impaired glucose tolerance (IGT) and T2DM. Thirty-six vitamin D deficient patients (mean age 51±9.8), 17 with IGT (mean age 49±11,5) and the remaining with T2DM (mean age 53,1±7,1) were enrolled to the study. Subjects with T2DM underwent a mix-meal test (MMT) and the remaining underwent a standard 75 g, 2-h OGTT (venous blood samples were collected at 0., 60., and 120. min of these tests). The area under the curve (AUC) glucose/ AUC insulin, HOMA-IR;HOMA-β, QUICKI, IGI and AIGR were calculated during OGTT/MMT. Anthropometric measurements were assessed by bioimpedance analysis and HbA1c levels were measured. Insulin sensitivity was estimated by HOMA-IR and QUICKI. β- cell function was assayed HOMA-β, IGI and AUCinsulin / AUCglukoz. Subsequently, all subjects received 300.000 IU cholecalciferol supplement once in every three months. At the end of a six-month follow-up, all evaluations were repeated.

At the end of the study fasting insulin (p=0,001), body weights (p=0,003) and HbA1c (p=0,016) levels were significantly improved in all group. Both groups were evaluated together and when body weights adjusted HbA1c, HOMA-IR and early phase insulin secresion (AIGR) were decreased (p=0.019, p= 0.004 and p= 0.001). B- cell function index; HOMA-β was decreased, QUICKI and AUC insulin/AUCglukoz was increased (p=0.001, p= 0.001 and p= 0.022).

Improvement in vitamin D status of patients with IGT and T2DM resulted in significant improvements in glucose sensitivity and blood glucose control.

Keywords: vitamin D; type 2 diabetes; impaired glucose tolerance; insulin resistance; insulin sensitivity

KAYNAKLAR

1) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates Diabetes Care 2004;27:1047–53.

2) Rogers EL, Douglass W, Russell RM, Bushman L, Hubbard TB, Iber FL. Deficiency of fat soluble vitamins after jejunoileal bypass surgery for morbid obesity. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1208 –14.

3) Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, Masterson J, O'Donoghue DP. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. Am J Gastroenterol 1996;91: 1226 –31.

4) Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S (1994) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology 134:1602–1610

5) 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;27:181–8.

6) Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. Diabetologia 1988;31: 892–5.

7) Looker AC, Dawson- Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, SahyounNR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescent and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone 2002; 30: 771-7

8) Edward Giovannucci, Expanding Roles of Vitamin D

9) Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfonction. Am J Clin Nutr 2004; 79 (5):820-5

10) 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;17:509 –11.

11) Cade C, Norman AW. Rapid normalization/ stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D– deficient rat. Endocrinology 1987;120:1490 –7.

12) Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. Diabetes Res 1989;11: 141

13) Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.

14) King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16: 157-77.

15) King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes. 1995-2025. Diabetes Care 1998;21: 1414-31.

16) Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F, Salman S, Karşıdağ K, Dinççağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Group.Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. Diabetes 1998;47 (supply1) A:384,1480.

17) Eastman RC, Cowie CC, Haris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovasculer risk. Diabetes Care 1997;20: 127-8. 23) Neufeld ND, Raffel LJ, landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. Diabetes Care 1998;21: 80-86.

18) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20: 1183-97.

19) N. Lavin- Manuel Of Endocrinology& Metabolism (3 Edition 2002) S:630

20) G. Reaven ve T. Strom. Tip 2 Diyabet- Sorular ve Cevaplar 2003. S:55

21) Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Koloğlu S. (ed), Endokrinoloji Temel ve Klinik. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996;368-85.

22) Groop LC, Widen E, Ferrannini E. İnsulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. Diabetologia 1993;36:1326-31.

23) Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.

24) Beck-Nielsen H. Clinical disorders of insulin resistance. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:20:531-50.

25) Simonson DC, Rossetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:23:635-67.

26) Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. Bailliere.s Clinical Endocrinology and Metabolism 1993;7:785-873.

27) Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 87;64:1169-73.

28) Gürlek A. İnsülin Direncinde Genetik Faktörler. Çorakçı A. (ed). Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım 2001;5 (1):49-53.

29) Chin KC, McCarthy JE. Promotor variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. Biochem Biophys Res Commun 1996;221:614-8.

30) O.Rahilliy S, Choi WH, Patel P, et al. Detection of mutations in insulin receptor gene in NIDDM patients by analysis of single-stranded conformation polimorphisms. Diabetes 1991;40:777-82.

31) O.Rahilliy S, Krook A, Morgan R, et al. Insulin reseptor and insulin responsive glucose transporter (GLUT 4) mutations and polymorphisms in a Welsh type 2 diabetic population. Diabetologia 1992;35:486-9.

32) Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. Diabetes 1992;41:1575-86.

33) Beler B. 10. Prof. Dr. E. Frank'ı anma panelleri: İnsülin rezistansının klinik önemi. İstanbul, Dr. Bedi Beler Diyabet Merkezi Yayını 2000;53.

34) Periferik İnsülin Direnci Çalışma Grubu: 38. Ulusal Diyabet Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Notları

35) Karşıdağ K. İnsülin direnç mekanizmaları. Hatemi H. (ed), Endokrinolojide Yönelişler: İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabet. Cilt:1. İstanbul, Yüce Yayım A.Ş. Tavaslı Matbaacılık 2004 Haziran;15-17.

36) Kutlu M. İnsülinin Etkileri. Çorakçı A. (ed), Klinik Endokrinoloji. İstanbul, Meta Basım 2001;5 (1):1-15.

37) Eriksson J. Abnormal insulin secretion and action in persons at risk for NIDDM in Perspectives of the hyperinsulinemia/insulin resistance syndrome in NIDDM. In: Standl E. (ed), MMV Medizin Verlag. München, 1990;21-32.

38) Radziuk J, Pye S. Endogenous glucose production in type 2 diabetes: basal and postprandial. Role of diurnal rhythms. J Investig Med 2004 Sep; 52 (6):379-88.

39) Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Staehr P. Is hepatic glucose production increased in type 2 diabetes mellitus? Curr Diab Rep 2002 June;2 (3):231-6.

40) Fery F. Role of hepatic glucose production and glucose uptake in the pathogenesis of fasting hyperglycemia in type 2 diabetes: normalization of glucose kinetics by short-term fasting. J Clin Endocrinol Metab 1994 Mar;78 (3):536-42.

41) De Fronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989 Apr;38 (4):387-95.

42) Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell 2001;104:517-29.

43) De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Rev 1997;5:177-269.

44) Malecki MT, Klupa T. Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. Pharmacol Rep 2005;57:20-32.

45) 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 mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research,2006:129-37.Bouillon R.

46) Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both N Engl J Med 1992; 326:1213.

47) Lamberg-Allardt, C, Karkkainen, M, Seppanen, R, Bistrom, H. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and secondary hyperparathyroidism in middle-aged white strict vegetarians. Am J Clin Nutr 1993; 58: 684.

48) Working Party for European Best Practices.Nephrol Dial Transplant1999;14: 11.

49) Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giris. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, Eds. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri editörü: Sağlıker Y). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 2192-2205.

50) Kayaalp O.Farmakoloji pelikan yayıncılık 12. Basım 2009; 1147-50

51) Haddad JG, Matsuok LY, Hollis BW, et al. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. J Clin Invest 1993; 91: 2552.

52) Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyum metabolizmasını regüle eden hormonlar. In: Sencer E, Ed. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:557-593.

53) Atas A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4: 1-7.

54) DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004; 80:1689S.

55) Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N Engl J Med 1989; 320:980

56) Kawashima H, Jorika S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3-1μ-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78: 1199.

57) Zierold C, Darwish H, DeLuca H. Identification of a vitamin D-response element in the rate calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 900.

58) Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2465.

59) Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1alphahydroxylase and vitamin D synthesis. Science 1997; 277:1827. 53

60) Iida K, Shinki T et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 6112.

61) Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. J Clin Invest 1989; 83: 1494

62) Basaran S, Guzel R,. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. Qual Life Res 2007; 16 (9):1491- 1499

63) Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Eds. İnsan Biyokimyası Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:467-472

64) Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–81.

65) Chapuy MC, Schott AM, Garnero P. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1129 –33.

66) Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. Estimates of optimal vitaminDstatus. Osteoporos Int 2005; 16: 713–6 (editiorial).

67) Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. Br J Nutr 2001;86:S97– 103.

68) Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075

69) Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. Avery's Neonatology Pathophysiology &Management of the Newborn, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005: p.847- 875.

70) Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 17- 25.

71) Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. Photochem Photobiol 2005; 81: 1287– 9.

72) Clemens TL, Henderson SL, Adams JS. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet 1982; 1: 74– 6.

73) Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. Lancet 1989; 2: 1104- 5.

74) Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, et al Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. J Bios Sci 1998; 30: 431- 7.

75) Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1165– 8.

76) DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. J J Clin Nutr 2004; 80: 1689- 96.

77) DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. FASEB J 2001; 15: 2579- 85.

78) Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25 Dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89- 90: 449- 52.

79) Mathieu C. Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. Trends Mol Med 2002; 8: 174- 9.

80) Palomer X, Gonzalez-Clemente J.M., Blanco-Vaca F et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of tpe 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism2008; 10: 185-197.

81) Ogunkolade BW, Boucher BJ. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR Genotype in Bangladeshia Asians. Diabetes 2002; 51: 2294- 300.

82) Oh J-Y, Berrett- Conner E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type II diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Metabolism 2002; 51: 356-9.

83) Holic MF. Vitamin D and Sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. Clin J Am Soc Nephrol 2008 Jun 11.

84) Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 1245– 50.

85) Weishaar RE, Simpson RV. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. J Clin Invest 1987; 79: 1706– 12.

86) Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. Prog Biophys Mol Biol. 2006; 92: 39- 48.

87) Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin- 6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. Int J Cardiol 2005; 105: 90- 5.

88) Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:1308-10.

89) Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science 1983; 221:1181- 3.

90) Oliveira CR, Salvatori R, Barreto-Filho JA, Rocha IE, Mari A, Pereira RM, Campos VC, Menezes M, Gomes E, Meneguz-Moreno RA, Araújo VP, Leite NT, Nascimento-Junior AC, Farias MI, Viscente TA, Araújo RD, Melo EV, Aguiar-Oliveira MH. Insulin Sensitivity and β-Cell Function in Adults with Lifetime, Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar;97 (3):1013-9. Epub 2011 Dec 1

91) Ljunghall S, Lind L, et al. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance prospective randomized double-blind study. *Acta Med Scand* 1987*;*222*:*361–367

92) Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Al-Othman A, Draz HM, Yakout SM, Al-Saleh Y, Al-Yousef M, Sabico S, Clerici M, Chrousos GP. Hypovitaminosis D Associations with Adverse Metabolic Parameters Are Accentuated in Patients with diabetes Mellitus Type 2: A BMI-Independent Role of Adiponectin? J Endocrinol Invest. 2011 Dec 15.

93) Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2010 Jun;33 (6):1236-8. Epub 2010 Mar 9.

94) Hirani V. Relationship between vitamin D and hyperglycemia in older people from a nationally representative population survey. J Am Geriatr Soc. 2011 Oct;59(10):1786-92. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03590.x.Epub 2011 Sep 13

95) Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hasanzadeh J. Impact of treatment with oral calcitriol on glucose indices in type 2 diabetes mellitus patients. Asia Pac J Clin Nutr. 2011;20 (4):521-6.

96) Nazarian S, St Peter JV, Boston RC, Jones SA, Mariash CN. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. Transl Res. 2011 Nov;158 (5):276-81. doi: 0.1016/j.trsl.2011.05.002. Epub 2011 Jun 7

97) Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003*;*57*:*258–261pmid:12800453

98) Cobelli C, Toffolo GM, Dalla Man C, Campioni M, Denti P, Caumo A, Butler P, Rizza R. Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Jul;293 (1):E1-E15. Epub 2007 Mar 6.

99) 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*;*57*:*2619–2625

100) Pittas AG, Dawson-Hughes B,Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006*;*29*:*650–656pmid:16505521

101) Fliser D, Stefanski A, Franek E, Fode P, Gudarzi A, Ritz E. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. Eur J Clin Invest. 1997 Jul;27 (7):629-33.

102) Erdönmez D, Hatun S, Çizmecioğlu FM, Keser A. No relationship between vitamin D status and insulin resistance in a group of high school students. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2011;3 (4):198-201.

103) Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011*;*34*:*1133–1138

104) Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. Bone Miner. 1986 Jun;1 (3):187-92.

105) Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997*;*40*:*344–347pmid:9084975

106) Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Lovegrove JA, Defoort C, Blaak EE, Lopez-Miranda J, Kiec-Wilk B, Risérus U, Roche HM, Drevon CA, Birkeland KI. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2010 Apr;33 (4):923-5. Epub 2010 Jan 12.

107) Anastassios G. Pittas, Bess Dawson-Hughes, Tricia Li. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006; 29: 650- 6.

108) Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008*;*19*:*666–671

109) Mattila C, Knekt P, Männistö S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007*;*30*:*2569–2570pmid:17626891

110) Pittas AG, Lau J, Hu FB, 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 Jun;92 (6):2017-29.

111) Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS: Adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 89:447– 452, 2004

112) Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW: Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 365: 1333–1346, 2005

113) Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology 1994;134:1602–10

114) Naveh-Many T, Silver J. Vitamin D and the parathyroid. 2nd ed. London, United Kingdom: Elsevier, 2004.

115) Christakos S, Gabrielides C, Rhoten WB. Vitamin D-dependent calciumbinding proteins: hemistry, distribution, functional considerations, and molecular biology. Endocr Rev 1989;10:3–26.

116) Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. J Steroid Biochem Mol Biol 2003;84:223–30.

117) Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocr J 2000;47:383–91.

118) Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women.. Diabetes Care. 2005 Dec;28 (12):2926-32. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Jul;293 (1):E1-E15. Epub 2007 Mar 6.

119) Luquet S, Gaudel C, Holst D, Lopez-Soriano J, Jehl-Pietri C, Fredenrich A, Grimaldi PA. Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes. Biochim Biophys Acta 2005;1740:313–317. [PubMed: 15949697]