

# Serum 25(OH) D Vitamin Düzeyleri ile Prediyabet Arasındaki İlişki

## *The Relationship Between Serum 25(OH) D Vitamin Levels and Prediabetes*

Hülya Yalçın\* Burak Toprak\*\* Ayfer Çolak\*  
Aybike Hastürk Günaslan\*

\* Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

\*\* Silopi Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Şırnak, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 21 Nisan 2017

**Kabul Tarihi:** 24 Ağustos.2017

### ÖZET

**Amaç:** Vitamin D reseptörünün ve Vitamin D'yi aktive eden enzimlerin kemik ve mineral metabolizması ile ilgili hücrelerin yanısıra birçok hücrede varlığının keşfi ile Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir. Çalışmalarda, diyabetli bireylerin 25(OH) vitamin D konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu, vitamin D eksikliğinin diyabet için yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir. Glukoz değerlerinin diyabet tanı kriterlerinin altında olduğu fakat normal değerlerin üzerinde olduğu durumları tanımlayan prediyabetin yüksek oranda diyabete dönüşüm göstermesi klinik açıdan önemlidir. Bu çalışmada prediyabetik hastalarda vitamin D düzeyi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) istenen 24-65 yaş aralığında 103 hasta dâhil edildi. Bireylerin açlık kan glukoz (AKŞ), 2.saat glukoz, insülin, HbA1c ve 25(OH)D vitamin düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Bozulmuş açlık glisemisi (IFG) ve bozulmuş glikoz toleransı (IGT) ile bozulmuş açlık glisemisinin birlikte görüldüğü bireyler (kombine IGT+IFG) ile normal glukoz toleranslı (NGT) bireylerin vitamin D seviyeleri arasında anlamlı derecede fark bulunurken (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ), IFG'li ve kombine IGT+IFG'li bireyler ile diyabetli bireyler arasında fark bulunmadı (sırasıyla  $p = 0.938$ ,  $p = 0.837$ ). Pearson korelasyon analizinde vitamin D ile AKŞ, insülin, HOMA-IR ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı zıt yönde ilişki bulundu [sırasıyla  $r = -0.242$  ( $p = 0.014$ ),  $r = -0.294$  ( $p = 0.003$ ),  $r = -0.296$  ( $p = 0.002$ ),  $r = -0.255$  ( $p = 0.009$ )]. Çok değişkenli regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve VKİ için düzeltme yapıldığında Vitamin D ile AKŞ, insülin ve HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) arasında bağımsız ilişki olduğu bulundu (sırasıyla  $p = 0.040$ ,  $p = 0.020$ ,  $p = 0.022$ ).

**Sonuç:** Prediyabetli bireylerde 25(OH)D seviyesi, normal glukoz toleranslı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca vitamin D ile glukoz homeostazi parametreleri arasında anlamlı zıt yönde ilişki olduğu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve obeziteden bağımsız olduğu bulundu. Vitamin D seviyeleri ile prediyabet ve diyabet arasındaki ilişkinin doğrulanması için farklı bölgelerde yaşayan daha yüksek katılımcı sayısına sahip çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D, Prediyabet, insülin

## ABSTRACT

**Objective:** The discovery of vitamin D receptors and vitamin D activating enzymes in several cells other than those involved in bone and mineral metabolism brought the non-classical effects of vitamin D into focus. It was reported that diabetic patients have significantly lower vitamin D concentrations than healthy individuals and vitamin D is a risk factor for diabetes. The high rate of progression to diabetes from prediabetes which is a state where blood glucose levels are higher than normal but not high enough to qualify as diabetes is clinically important. In this study vitamin D levels were investigated in prediabetic patients.

**Material and Methods:** 24-65 years aged 103 subjects who underwent the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in Tepecik Training and Research Hospital were included in the study. Fasting blood glucose (FBG), 2<sup>nd</sup> hour glucose, insulin, HbA1c and 25(OH)D levels of the subjects were measured.

**Results:** While subjects with impaired fasting glucose (IFG) and combined impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance (IGT) have significantly higher vitamin D levels than subjects with normal glucose tolerance (NGT) ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  respectively), there was no significant difference between diabetic patients and subjects with IFG or combined IFG+IGT ( $p=0.938$ ,  $p=0.837$  respectively). In Pearson correlation analysis vitamin D was significantly negatively correlated with FPG, insulin, HOMA-IR( Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) and body mass index (BMI) [respectively  $r=-0.242$  ( $p=0.014$ ),  $r=-0.294$  ( $p=0.003$ ),  $r=-0.296$  ( $p=0.002$ ),  $r=-0.255$  ( $p=0.009$ )]. By multiple linear regression analysis vitamin D levels were significantly associated with FPG, insulin and HOMA-IR independently from age, sex and BMI ( $p=0.040$ ,  $p=0.020$ ,  $p=0.022$  respectively).

**Conclusion:** The subjects with prediabetes have significantly lower 25(OH)D concentrations than those with NGT. Additionally, there was a negative relationship between vitamin D and glucose homeostasis parameters independently from age, sex and obesity. Further studies with larger participant groups residing in different regions are required to confirm the relationship of vitamin D to prediabetes and diabetes.

**Keywords:** Vitamin D, Prediabetes, Insulin

## GİRİŞ

Prediabetes kan glukoz düzeyinin normalden yüksek, ancak diyabet tanısı için gereken kriterleri karşılamadığı durumları ifade etmektedir. Prediabetes bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Genel olarak tam bir diyabet tablosu oluşmadan önce bu prediyabetik durumlardan geçildiği kabul edilir(1). Yapılan çalışmalarda dünyada prediabetes prevalansının artış eğilimi içinde olduğu belirtilmiştir. Prediyabetli bireylerde, Tip 2 Diyabet gelişimi riski normal glukoz konsantrasyonuna sahip bireylerden daha yüksektir. Diyabet gelişimi ilişkisinin yanında, prediabetes, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonlarının gelişimini de arttırmaktadır(2). Gerek pre-diyabet gerekse tip 2 diyabet gelişiminde ortak mekanizma; ikincil hiperinsülinemiye rağmen, anormal kan glukoz düzeylerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direncidir (3).

Vitaminin D'nin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonuna vitamin D reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını etkileyerek indirekt etkileri olabileceği belirtilmektedir (4).

D vitamini esas olarak deride 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen, kalsiyum ve fosforun kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında görevli steroid yapılı bir prohormondur (4). Son yıllarda Vitamin D reseptörünün ve Vitamin D'yi aktive eden enzimlerin glukoz homeostazında etkili olan pankreas, adipoz doku ve iskelet kasını da içeren birçok hücrelerde varlığının keşfi ile Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabetli bireylerin 25 (OH) vitamin D konsantrasyonları sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur (5-7). Deneysel hayvan modellerinde Vitamin D eksikliğinin insülin duyarlılığında

azalmaya neden olduğu ve Vitamin D replasmanının insülin sekresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir (9). Ayrıca insanlarda yapılan vitamin D suplementasyonu çalışmalarında vitamin D'nin glukoz homeostazı üzerine pozitif yönde etkileri olduğu, vitamin eksikliği olan bireylerde diyabet riskinin daha yüksek olduğu ve vitamin D uygulanmasının bu riski azaltabileceği belirtilmiştir (10,11).

Diyabetin tüm dünyada artan bir prevalans göstermesi ve diyabetin kendisinin ve komplikasyonların ciddi morbidite ve mortaliteye neden olması ve prediyabetli bireylerde diyabet gelişim riskinin çok yüksek olması prediyabetin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunun göstergesidir. Bu çalışmada daha önceden prediyabet ya da diyabet tanısı almamış, herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucuna göre prediyabet olduğu saptanan bireyler ile normal glukoz toleransına sahip bireyler arasındaki 25(OH) vitamin D konsantrasyonlarının karşılaştırılması ve vitamin D'nin glukoz homeostazı üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ekim 2013 - 1 Şubat 2014 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran ve OGTT istenen 24-65 yaş aralığında 103 hasta dahil edildi. Metabolik parametreleri etkileyebileceği düşünülerek herhangi bir kronik hastalık öyküsü bulunan, diabetes mellitus tanısı almış, antiepileptik ilaç kullanımı ve son 1 yıl içinde vitamin D preparatı veya kalsiyum preparatı kullanan bireyler çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, kullandığı ilaçlar, özgeçmiş, soygeçmiş ve diğer hastalıkları sorgulandı ve anamnez formlarına kaydedildi. Bu çalışma için Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan onay alındı. Bütün çalışma katılımcılarına çalışma hakkında bilgi verildi ve katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.

Katılımcıların açlıkta ve 75 gr glukoz verilmesinden 2 saat sonra kan glukoz değerlerine bakıldı ve Amerikan Diyabet Birliği

(ADA)nin kriterlerine göre prediyabet sınıflaması yapıldı (1). Grup 1; Açlık plazma glukoz seviyesi < 100 mg/dL ve 2.saat plazma glukoz seviyesi < 140 mg/dL olması normal glukoz toleransı (NGT), Grup2; Açlık plazma glukoz seviyesi 100 - 125 mg/dL olması bozulmuş açlık glukozu (IFG), grup 3; 2.saat plazma glukoz seviyesi 140 - 199 mg/dL olması bozulmuş glukoz toleransı(IGT) ve grup 4; 2.saat plazma glukoz seviyesinin  $\geq 200$  mg/dl olması ilk teşhis diyabet olarak sınıflandırıldı.

Katılımcılardan OGTT yapılmadan önce 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kan numuneleri, sabah 8:00 - 9:00 saatleri arasında, HbA1c için K3EDTA'lı tüplere, diğer testler için plastik jelli serum ayırma tüplerine alındı. Bütün kan örnekleri 3000 g'de 10 dk santrifüj edilerek hücre kısımlarından ayrıldı. Açlık kanında glukoz, insülin, HbA1C ve 2.saat glukoz değerleri aynı gün içerisinde çalışıldı. Vitamin D seviyeleri daha sonra çalışılmak üzere örnekler -20°C donduruldu.

Serum glukoz düzeyi Olympus AU 5800 (Olympus Diagnostics. GmbH, Hamburg, Germany) analizöründe heksokinaz yöntemi ile, HbA1c düzeyi, Primus Ultra2 (Primus Corporation, Kansas City, Kansas, USA) analizöründe Boronat Afinite HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile, serum insülin düzeyi, İmmulite XPI 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) cihazında kemilüminesans yöntem ile çalışıldı. Serum vitamin D düzeyi, cobas E 411(Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) analizöründe elektrokemiluminesans immünolojik ölçüm prensibi kullanılarak ölçüldü. Vitamin D nin; 7.16 ng/mL düzeyi için çalışma içi CV'si %7.5, toplam CV'si %13.6, 28.7ng/mL düzeyi için, çalışma içi CV'si %3.0, toplam CV'si %5.5'dir.

VKİ: Vücut kitle indexleri =  $\text{kg/m}^2$  formülü kullanılarak ve HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of İnsulin Resistance) = açlık glukozu (mg/dl) x açlık insülin (ulU/ml) / 405 formülü kullanılarak hesaplandı.

**İstatistik Analizler:** İstatistik analizler SPSS yazılımı (versiyon 17, SPSS Inc, Chicago, IL)

kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin Gauss dağılımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnov analiziyle test edildi. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösterdiği için One-Way ANOVA analizi, post-hoc karşılaştırmalarda grup varyansları eşit olduğundan Tukey testi uygulandı. Korelasyon için Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı. Multipl regresyon analizi yaş ve VKİ gibi faktörlerin bağımsız etkisini değerlendirmek için kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 24-65 yaş arasında (ortalama  $43 \pm 11$ ) 103 bireyin 59'u kadın 44'ü erkek idi. Tüm gruptaki katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1 de, biyokimyasal verileri Tablo 2 de gösterildi.

Çalışmada ortalama vitamin D seviyesi  $15.6 \pm 8.0$  ng/ml, kadınların ortalama vitamin D

değerleri  $12.2 \pm 2.2$  ng/ml, erkeklerin ortalama vitamin D değerleri  $20.2 \pm 7.8$  ng/ml olarak bulundu. Kadınların % 47.5'inde, erkeklerin % 6.8'inde vitamin D seviyesi 10 ng/ml'nin altında idi. Katılımcıların % 30.1'inde ağır vitamin D eksikliği ( $<10$  ng/ml), % 39.8'inde vitamin D eksikliği ( $\leq 20$  ng/ml), % 24.3'ünde vitamin D yetersizliği (21-29 ng/ml) tespit edildi. Katılımcıların sadece % 5.8'inde vitamin D seviyesi yeterli ( $\geq 30$  ng/ml) olarak bulundu (Tablo 3).

Post-hoc karşılaştırma için kullanılan Tukey analiziyle vit D için NGT ve IFG arasında ( $p < 0.001$ ), NGT ve IFG+IGT arasında ( $p < 0.001$ ), NGT ve yeni tespit tip 2 DM arasında ( $p < 0.05$ ) anlamlı farklılıklar saptandı. Bununla birlikte IFG ve IFG+IGT arasında ( $p=0.990$ ), IFG ve yeni tespit tip 2 DM arasında ( $p=0.938$ ), IFG+IGT ve yeni tespit tip 2 DM arasında ( $p=0.837$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının demografik özellikleri  
**Table 1.** Demographic characteristics of study groups

	NGT Grup 1 (n=32)	IFG Grup 2 (n=28)	IGT+IFG Grup 3 (n=25)	Tip 2 DM Grup 4 (n=18)
Cinsiyet (K/E)	19/13	13/15	18/7	9/9
Yaş (yıl)	$36.1 \pm 8.5$	$45.2 \pm 10.3$	$45.9 \pm 9.4$	$47.7 \pm 11.4$
Boy (m)	$1.66 \pm 0.1$	$1.69 \pm 0.1$	$1.64 \pm 0.07$	$1.68 \pm 0.09$
Kilo (kg)	$73.9 \pm 13.5$	$84.2 \pm 17.2$	$80.5 \pm 10.9$	$93.8 \pm 12.8$
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	$26.7 \pm 4.6$	$29.3 \pm 6.1$	$29.8 \pm 2.8$	$33.0 \pm 3.8$

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi.

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının biyokimyasal değerleri  
**Table 2.** Biochemical values of study groups

	NGT Grup 1	IFG Grup 2	IGT+IFG Grup 3	Tip 2 DM Grup 4
AKŞ (mg/dL)	$89.9 \pm 5.5$	$109.1 \pm 6.5$	$114.6 \pm 7.2$	$137.8 \pm 10.4$
2.sa Glukoz (mg/dL)	$92.6 \pm 19.1$	$106.8 \pm 21.7$	$158.0 \pm 14.0$	$218.6 \pm 47.0$
İnsülin ( $\mu$ U/mL)	$9.9 \pm 6.0$	$13.7 \pm 7.7$	$16.4 \pm 6.8$	$17.1 \pm 6.9$
HbA1c (%)	$5.5 \pm 0.3$	$5.8 \pm 0.3$	$6.0 \pm 0.3$	$6.7 \pm 0.5$
HOMA-IR	$2.2 \pm 1.4$	$3.7 \pm 2.0$	$4.6 \pm 2.0$	$5.8 \pm 2.3$
Vit D (ng/mL)	$20.6 \pm 8.7$	$13.3 \pm 6.7$	$12.7 \pm 6.8$	$14.5 \pm 6.2$

Değerler ortalama  $\pm$  Standart sapma olarak gösterildi.

**Tablo 3.** Tüm grupların Vitamin D Düzeylerine göre dağılımları  
**Table 3.** Distribution of all groups according to Vitamin D Levels

	NGT n	IFG n	IGT+IFG n	Tip 2 DM n
Ağır vit D eksikliği (<10 ng/ml)	3	11	13	4
Vit D eksikliği (≤20 ng/ml)	11	11	9	10
Vit D yetersizliği (21-29 ng/ml)	13	6	2	4
Vit D yeterli (≥30 ng/ml)	5	-	1	-

**Tablo 4.** Grupların biyokimyasal değerlerinin farklılıklarının değerlendirilmesi  
**Table 4.** Assessment of differences in biochemical values of the groups

	Grup 1-2-3-4 p*	Grup 1-2 p**	Grup 1-3 p**	Grup 1-4 p**	Grup 2-3 p**	Grup 2-4 p**	Grup 3-4 p**
AKŞ (mg/dL)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001
2.sa Glukoz (mg/dL)	< 0.001	0.153	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
İnsülin (µU/mL)	< 0.001	0.153	< 0.05	< 0.05	0.508	0.358	0.983
HbA1c (%)	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001
HOMA-IR	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001	0.266	< 0.05	0.183
Vit D (ng/mL)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.05	0.990	0.938	0.837

\* Alt grupların karşılaştırılmasında One way ANOVA testi uygulandı.

\*\* İkişerli grup karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulandı.

**Tablo 5.** Vitamin D ile antropometrik ve biyokimyasal belirteçler arasındaki korelasyonlar

**Table 5.** Correlation between vitamin D and anthropometric and biochemical markers

	Vit D	
	r	p
Yaş	-0.169	0.088
VKİ	<b>-0.255</b>	<b>0.009</b>
Kilo	-0.020	0.837
AKŞ	<b>-0.242</b>	<b>0.014</b>
2.sa Glukoz	-0.147	0.138
İnsülin	<b>-0.294</b>	<b>0.003</b>
HbA1c	-0.127	0.199
HOMA-IR	<b>-0.296</b>	<b>0.002</b>

Pearson korelasyon analizinde; Vitamin D ile AKŞ (r= -0.242 p=0.014), İnsülin (r= -0.294 p=0.003), HOMA-IR(r= -0.296 p=0.002) ve VKİ (r= -0.255 p=0.009) arasında zıt yönde anlamlı korelasyon bulundu. Vitamin D ile İnsülin, AKŞ ve HOMA-IR arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet ve VKİ için düzeltme yapılarak bakılan çok değişkenli regresyon analizinde

de anlamlılığını koruduğu görüldü (sırasıyla p=0.020, p=0.040, p=0.022).

## TARTIŞMA

Prediyabetli bireylerde, diyabet gelişim riskinin yüksek olması, diyabetin ve komplikasyonların ciddi morbidite ve mortaliteye neden olması ve dünyada artan bir prevalans göstermesi, prediyabetin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunun göstergesidir.

Tip 2 diyabetteki gibi, pre-diyabetin patogenezinde ortak görüş ikincil hiperinsülinemiye rağmen anormal kan glukoz düzeylerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direncidir (3).

Çalışmamızda Tip 2 DM ile ilişkisi birçok çalışmada belirtilmiş olan vitamin D'nin prediyabetik dönemdeki seviyelerini araştırdık ve prediyabetik bireylerde vitamin D seviyelerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklı bulduk. Bununla birlikte prediyabetik dönemin alt grupları olarak



kabul edilen IFG ve kombine IGT'li bireylerin ortalama Vitamin D seviyeleri ile diyabetik bireylerin vitamin D seviyeleri arasında fark yoktu.

D vitamininin kemik mineralizasyonu için önemi bilinse de, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu rolü daha az anlaşılmıştır. Gözlemsel ve sınırlı müdahale çalışmaları, D vitamininin esasen anti-inflamatuvar özellikleri nedeniyle insülin hassasiyetini ve salgılanmasını iyileştireceğini ve böylece tip 2 diyabetin gelişme ve ilerleme riskini azaltabileceğini göstermektedir (12).

Vitamin D'nin vücut glukoz homeostazını hangi mekanizmalarla etkilediği hala tam olarak anlaşılamamıştır. Vitamin D'nin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını etkileyerek intrasellüler kalsiyum yoluyla direk olarak pankreatik  $\beta$  hücrelerinde insülin sekresyonunu indüklediği ya da  $\beta$  hücrelerinde proinsülinin insüline dönüşümünü sağlayan kalsiyum bağımlı endopeptitazın aktivasyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Ayrıca insülin reseptörünün ekspresyonunu stimüle ederek periferde insülinin hedef dokulardaki etkisini direk olarak güçlendirir ve vücut kalsiyum havuzunun regülasyonu yoluyla insülin aracılı intrasellüler prosesleri düzenler (13). Vitamin D ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi doğrulayan bir diğer kanıt pankreasta Vitamin D Reseptörünün (VDR) varlığıdır. Vitamin D hedef dokularda etkisini birçok genin transkripsiyonel aktivatörü olarak etki gösteren VDR'ye bağlanmak suretiyle gösterir. Nükleer hormon reseptör ailesinin bir üyesi olan VDR geni kromozom 12q13.1 de lokalizedir. VDR lokusunda 25 den fazla polimorfizm tanımlanmıştır. VDR genindeki allel farklılıklarının birçok hastalık için genetik yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (14,15).

Düşük vitamin D seviyesi ile insülin sensitivitesindeki azalma arasındaki ilişkiyi gösteren birçok kesitsel çalışmalar bulunmaktadır. Enju Liu ve ark. non-diyabetik bireylerde vitamin D ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi incelemişler ve vitamin D yüksekliği ile insülin direncinin göstergeleri olan, açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR arasında zıt yönde bir

ilişki bulmuşlardır(16). Ken C Chiu ve ark. da 25 (OH)D konsantrasyonları ile insülin sensitivitesi arasında pozitif korelasyon olduğunu hipovitaminozun insülin sensitivitesini negatif yönde etkilediğini açıklamışlardır(17).

Yeni tanı alan tip 2 diyabetli hastalarda serum 25-hidroksivitamin D3'ün insülin direnci ve  $\beta$ -hücresi fonksiyonu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, hastalarda D vitamin eksikliği % 62,9 olarak bulunmuş, serum 25(OH)D3 eksikliği glukoz ve lipit metabolizması bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Serum 25(OH)D3'ün bazal insülin resistansı ve beta hücre fonksiyonu ile ilişkisi bulunmazken, glukoz uyarımlı insülin sekresyonu ve beta hücre fonksiyonu ile pozitif yönde ilişki gösterdiği bulunmuştur(18)

Çalışmamızda vitamin D ile insülin direnci parametreleri arasında bizde diğer çalışmalardakine benzer sonuçlar elde ettik. Vitamin D ile VKİ, Açlık kan glukozu, insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı derecede negatif korelasyon bulduk.

Tip 2 DM ve prediyabet için risk faktörü olduğu kesin olarak kabul edilmiş olan obezite ile vitamin D seviyeleri arasında zıt yönde bir ilişki olduğunu tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır (19 - 23). Bununla birlikte Heshmat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diyabetli bireylerde vitamin D seviyeleri ile VKİ arasında bir ilişki bulunmamıştır(24). Çalışmamızda yapılan çoklu regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve VKİ gibi vitamin D ile insülin arasındaki ilişkiyi etkileyebilecek etmenler dışlanmış ve bu faktörlerden bağımsız bir negatif ilişkinin olduğu bulunmuştur.

Ciddi obez bireylerde, D vitamini ve glukoz bozukluğu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, BMI,  $47.7 \pm 7.3$  kg/m<sup>2</sup> olan 524 hasta incelenmiş, D vit eksiklik ve yetersizliği % 95, NGT,IFG ve IGT ve T2DM vakaları sırasıyla % 37.8, % 40.5 ve % 21.7 olarak bulunmuştur. Kısmi korelasyon analizlerinde D vitamini düzeyleri ile glukozla ilişkili belirteçler arasında bir ilişki bulunmazken, HbA1c ve insülin seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur. D vitamini, yaş, VKİ, cinsiyet ve yağ kütlesi bağımsız değişkenler dahil çok

değişkenli regresyon analizi, vitamin D'nin HbA1c düzeylerini tahmin edebildiğini göstermiştir ( $\beta = -0.101$ ,  $p < 0.05$ ). Mevcut veriler göz önüne alındığında, daha önce glikoz metabolizması anormalliklerinin bulunduğu bilinmeyen obez hastalarda, glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde D vitaminin potansiyel bağımsız bir rol oynadığı düşünülebilir (25).

Shankar ve arkadaşları NHANES III çalışmasındaki verileri kullanarak ABD'deki yetişkinlerin vitamin D seviyeleri ile diyabet arasındaki ilişkiyi incelemişler ve düşük vitamin D seviyesi ile prediyabet arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Prediyabet ile vitamin D arasındaki ilişkinin yaş, etnik köken, cinsiyet, VKİ, fiziksel aktivite gibi etkileyici faktörlerden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (26). Yine Pittas ve arkadaşları serum vitamin D seviyesi ile diyabet arasında zıt yönde bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada kadınlarda 25 (OH)D düzeyleri ve glukoz intoleransı 20 yıl boyunca takip edilmiş, vitamin D ve kalsiyum alımının tip 2 diyabet gelişme riski ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca günde 3 veya daha fazla porsiyon süt tüketenlerde günde sadece 1 porsiyon tüketenlere göre diyabet riskinin düşük olduğu saptanmıştır(27). Tsur ve arkadaşlarının İsraili yetişkinlerde yaptıkları kohort çalışmada IFG'li ve diyabetli bireylerin vitamin D seviyelerinin normoglisemik bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmanın devamı olarak bireyler 2 yıl boyunca takip edilmiş ve vitamin D seviyesi daha düşük olan normoglisemik bireylerde IFG ve diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve vitamin D eksikliği olan bireylerin vitamin seviyelerinde artışla diyabet gelişim riskinin azalabileceği belirtilmiştir (28). Farklı bir çalışmada OGTT uygulanan bireylerin vitamin D düzeyleri incelenmiş ve izole IFG, izole IGT ve bu ikisinin kombinasyonuna sahip bireylerin vitamin seviyelerinin normal glukoz toleransına sahip bireylerden daha düşük olduğu bulunmuştur(29). Çalışmalar arasındaki farklılıklara rağmen 2012 yılında Diyabet Önleme Programı diyabet için riskli olan bireylerde diyabet riski ve vitamin D seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir(30).

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık izole IGT'li bireylerin sayısının çok az olması nedeniyle izole IGT'li grup oluşturulamasıdır. Ancak prediyabet gruplaması için ADA kriterlerinin kullanımından dolayı IGT'ye genellikle IFG eşlik etmekte ve izole IGT görülme oranı düşmektedir.

Sonuçta izole IFG'li, kombine IFG-IGT'li bireyler ile normoglisemik bireylerin vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark varken, prediyabetik bireyler ile diyabetik bireylerin vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca yaş ve VKİ düzeltilmiş vitamin D seviyeleri ile AKŞ, insülin ve HOMA-IR arasında zıt yönde anlamlı ilişki bulundu. Prediyabetin süreklilik gösteren bir hastalık durumu olması ve zaman içinde diyabete ilerlemesi nedeniyle bu durumuna yol açacak etmenlerin erken dönemde tespit edilmesinin ve bunlarla mücadele edilmesinin diyabet sıklığında azalmaya neden olacağını düşünmekteyiz. Farklı etnik kökenleride içeren yüksek katılımcı sayısına sahip prospektif ve girişimsel çalışmalar Vitamin D ile prediyabet ve diyabet arasındaki ilişkiyi göstermede faydalı olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 62-9.
2. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al, for the American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-59.
3. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-1139.
4. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 82-92.
5. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 110-117.
6. 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 Research and Clinical Practice* 1995; 27(3): 181-188.

7. Baynes KCR, Boucher BJ, Feskens EJM, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance anal insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40(3): 344–347.
8. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2813–2818.
9. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983, 113:1511–1518.
10. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 980-6
11. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian Women living New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient-a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103: 549-555
12. de Courten B, Mousa A, Naderpoor N, Teede H, de Courten MP, Scragg R. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Aug 7;16:335.
13. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48(7): 1247-1257
14. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JMet, al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2002; 51: 2294–2300.
15. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338:143–156.
16. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009;139(2): 329-334.
17. Chiu KC, Chu A, Go AWL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(5): 820–825.
18. Yang Y, Zhang X, Bao M, et al. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D3 on insulin resistance and  $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2016 Mar;7(2):226-32
19. Need AG, O Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 738–741.
20. Macdonald HM, Mavroei A, Barr RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone* 2008;42:996–1003.
21. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *EurJ Nutr* 2008; 47: 87–91.
22. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28:1228–1230.
23. Dawson-Hughes B, Harris S, Dallal G. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):67–71
24. Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahranjani S, et al. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012; 20(1):10
25. Bellan M, Guzzaloni G, Rinaldi M, et al. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Mar 11;13:57. doi: 10.1186/1475-2840-13-57.
26. Shankar A, Sabanayagam C, Kalindi S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1114-1119
27. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314
28. Tsur A, Feldman BS, Feldhammer I, Hoshen MB, Leibowitz G, Balicer RD. Decreased serum concentrations of 25-hydroxycholecalciferol are associated with increased risk of progression to impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1361-7.
29. Hutchinson MS, Figenschau Y, Almås B, Njølstad I, Jorde R. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in subjects with reduced glucose tolerance and type 2 diabetes - the Tromsø OGTT-study. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81(5): 317-27.
30. Pittas AG, Nelson J, Mitri J, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2012; 35(3): 565-73

---

**Yazışma adresi:**

Hülya Yalçın  
Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye  
E-mail: hzaferyalcin@gmail.com

---