

## Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda vitamin D düzeyi ve glisemik kontrol arasındaki ilişki

### The relationship between vitamin D level and glycemetic control in type 2 diabetes mellitus patients

Özge Öner,<sup>1</sup> Ömer Burçak Binicier,<sup>2</sup> Hamiyet Yılmaz Yaşar,<sup>3</sup> Harun Akar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastalarda vitamin D düzeylerinin belirlenmesi ve vitamin D düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişkinin saptanması amaçlandı.

**Hastalar ve yöntemler:** Ocak 2012 - Haziran 2014 tarihleri arasında toplam 320 diyabetik hasta (180 kadın, 140 erkek; ort. yaş 59.8±10.5 yıl; dağılım 30-85 yıl) çalışmaya katılmak üzere seçildi. Hastaların diyabete yönelik tedavileri (oral antidiyabetik veya insülin ya da diyet tedavisi) incelendi. Biyokimyasal parametreleri (Açlık/tokluk kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, idrar mikroalbumin, HbA1c ve 25-hidroksivitamin D [25(OH)D vitamini] düzeyleri) retrospektif olarak tarandı ve veriler kaydedildi. Hastalar vitamin D düzeylerine göre; ≤20 ng/mL, 20-30 ng/mL arasında ve ≥30 ng/mL olmak üzere üç gruba kategorize edildi. Bu üç grup biyokimyasal parametreler, güneşe maruziyet, sigara kullanımı ve diyabet tedavileri yönünden karşılaştırıldı. HbA1c düzeylerine göre ise ≤%7 ve >%7 olmak üzere iki gruba kategorize edildi. Yine bu iki grupta da aynı parametreler ve D vitamini düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalar D vitamini düzeylerine göre gruplara ayrıldığında, D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında 274 hasta (%85.6), 20-30 ng/mL arasında 37 hasta (%11.6), 30 ng/mL'nin üzerinde dokuz (%2.8) hasta izlendi. D vitamini ile kalsiyum ve ALT değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif, kreatinin ile negatif yönlü bir ilişki vardı (sırasıyla p=0.027, p=0.008, p=0.039). HbA1c grupları arasında hastaların açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, mikroalbuminüri ve D vitamini değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla p<0.001, p=0.015, p=0.001, p=0.028, p<0.001, p=0.043). HbA1c >%7 grubunda HbA1c ≤%7 grubuna kıyasla açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL ve mikroalbuminüri değerleri yüksek; D vitamini değeri ise düşüktü.

**Sonuç:** HbA1c gruplarının istatistiksel değerlendirmesinde, HbA1c >%7 grubunda HbA1c ≤%7 grubuna kıyasla D vitamini değerinin daha düşük olduğu görüldü (p=0.043). D vitamini ile HbA1c düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.083). Bu bulgular, D vitamini düzeyinin diyabetik bireylerde glisemik kontrolle bağlantılı olabileceğini düşündürmekle birlikte; glisemik kontrol ile D vitamini arasındaki ilişkiyi net olarak belirlemek için, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Glisemik kontrol; tip 2 diyabetes mellitus; D vitamini.

#### ABSTRACT

**Objectives:** This study aims to define vitamin D levels in type 2 diabetes mellitus (DM) patients and to determine the relationship between the vitamin D levels and glycemetic control.

**Patients and methods:** Between January 2012 and June 2014, a total of 320 diabetic patients (180 women, 140 men; mean age 59.8±10.5 years; range 30 to 85 years) were selected to participate in the study. We examined the patients' diabetes treatment (oral antidiabetic, insulin or diet therapy). We retrospectively scanned their biochemical parameters and saved the data (postprandial/fasting blood glucose, urea, creatinine, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, calcium, phosphorus, AST, ALT, urine microalbumin, HbA1c and 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) vitamin D] levels). Patients were categorized into three groups according to their vitamin D levels as; ≤20 ng/mL, between 20-30 ng/mL and ≥30 ng/mL. We compared these three groups in terms of biochemical parameters, exposure to sun, smoking and diabetes treatments. We categorized them into two groups according to their HbA1c level as ≤7% and >7%. We also compared the same parameters and vitamin D levels in these two groups.

**Results:** When the groups were divided according to vitamin D levels, we monitored 274 patients (85.6%) under 20 ng/mL, 37 patients (11.6%) between 20-30 ng/mL and nine patients (2.8%) above 30 ng/mL. There was a statistically significant positive correlation between vitamin D with calcium and ALT values, and a negative correlation with creatinine (p=0.027, p=0.008, p=0.039, respectively). We detected a statistically significant difference between the HbA1c grouped patients' fasting blood glucose, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, microalbuminuria and vitamin D levels (p<0.001, p=0.015, p=0.001, p=0.028, p<0.001, p=0.043, respectively). Compared to the HbA1c ≤7% group, fasting blood glucose, total cholesterol, triglycerides, LDL, and microalbuminuria values were higher in the HbA1c >7% group; while vitamin D value was lower.

**Conclusion:** A statistical evaluation of HbA1c groups revealed that the vitamin D value in the HbA1c >7% group was lower compared to the HbA1c ≤7% group (p=0.043). Even though we detected a negative correlation between vitamin D and HbA1c levels, this was not statistically significant (p=0.083). Although these findings suggest that vitamin D level to be associated with glycemetic control in individuals with diabetes; there is a need for more comprehensive studies to determine a clear relationship between glycemetic control and vitamin D.

**Keywords:** Glycemetic control; type 2 diabetes mellitus; vitamin D.

**Geliş tarihi:** 20 Ekim 2015 **Kabul tarihi:** 18 Nisan 2016

**İletişim adresi:** Dr. Özge Öner, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, 63300 Şanlıurfa, Türkiye.

Tel: 0553 - 532 72 04 e-posta: ozge.dr@gmail.com

D vitamini klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak adlandırılmaktadır. D vitamini yetersizliği uzun yıllardan beri esas olarak kemik mineralizasyonu ve dolayısıyla osteoporoz, osteomalazi, rikets ile ilişkilendirilse de; kanser, romatoid artrit, multipl skleroz ve tip 1 diyabetes mellitus (DM) gibi otoimmün hastalıklar, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarla da ilişkili olduğu son yıllarda ortaya konulmuştur.<sup>[1,2]</sup>

Diyabetes mellitus artmış morbidite, mortalite ve sağlık maliyetleri ile dünya çapında global bir epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini eksikliği ile diyabet gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiş ve deneysel çalışmalar ile desteklenmiştir. Pankreatik beta hücrelerinde hem vitamin D reseptörü (VDR) hem de 1 alfa hidroksilaz enzimi bulunmaktadır. Pankreas adacık hücrelerinin hem vitamin D reseptörleri hem de D vitaminiye bağımlı kalsiyum bağlayıcı proteinlere (CaBP) sahip oluşu D vitamininin insülin sekresyonu üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. Aktif D vitamininin beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, hedef hücrelerde insülin duyarlılığını artırdığı, beta hücrelerini zararlı immün hasarlardan koruduğu konusunda çeşitli hipotezler vardır.<sup>[3,4]</sup> Bu çalışmada tip 2 DM hastalarında vitamin D düzeylerinin belirlenmesi ve vitamin D düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

### Hasta grubu

Bu çalışmada tip 2 DM hastalarında vitamin D düzeylerinin belirlenmesi ve vitamin D düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişkinin saptanması planlandı. Ocak 2012 - Haziran 2014 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran, altı aydan uzun süreli tip 2 DM tanısı konulan ve D vitamini düzeyi bakılan 30-85 yaş arası 450 hastanın (185 erkek, 265 kadın) bilgisayar kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar telefon ile ulaşılarak sorgulandı. Kalsiyum metabolizmasını etkileyecek ilaç (kalsiyum ve D vitamini, bifosfonat, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modülatörleri, anti epileptikler, tiroid hormon ilaçları, steroidler, tiazidler) kulla-

nanlar, kalsiyum metabolizmasını etkileyecek ek hastalığı (karaciğer ve böbrek hastalığı, cushing sendromu, kemik hastalığı, malnutrisyon ve malabsorbsiyon) olanlar, kan kreatinin değeri 1.5 mg/dL ve üstünde olanlar, hiperkalsemi veya hipokalsemi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Güneş maruziyeti ve sigara alışkanlığı sorgulandı. Başörtüsü kullanan ve uzun kollu giyinen hastalar örtülü olarak; günlük 30-45 dakika ve üzerinde direkt güneş teması olanlar güneşe maruziyeti var olarak kabul edildi. Telefon ile ulaşılamayan, bilgi vermek istemeyen ve çalışmaya dahil edilme kriterine uymayan 130 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bunun sonucunda geriye kalan tip 2 DM'li 320 hasta (140 erkek, 180 kadın; ort. yaş 59.8±10.5 yıl; dağılım 30-85 yıl) çalışmaya dahil edildi.

Hastaların diyabete yönelik tedavileri (oral anti-diyabetik, insülin veya diyet tedavisi) sorgulandı ve kaydedildi. Biyokimyasal parametreleri (Açlık/tokluk kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit, kalsiyum, fosfor, aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), idrar mikroalbumin, hemoglobin A1c (HbA1c) ve 25-hidroksivitamin D [25(OH)D vitamini] düzeyleri retrospektif olarak tarandı ve veriler kaydedildi.

### Yöntemler

Hastalar vitamin D düzeylerine göre; ≤20 ng/mL, 20-30 ng/mL ve ≥30 ng/mL olmak üzere üç gruba kategorize edildi. Bu üç grup biyokimyasal parametreler, güneşe maruziyet, sigara kullanımı ve diyabet tedavileri yönünden karşılaştırıldı. HbA1c düzeylerine göre ise ≤%7 ve >%7 olmak üzere iki gruba kategorize edildi. Yine bu iki grupta da aynı parametreler ve D vitamini düzeyleri karşılaştırıldı.

Hastaların laboratuvar değerlerinden; açlık kan şekeri (74-106 mg/dL), tokluk kan şekeri (100-150 mg/dL) enzimatik UV test ile; AST (0-50 U/L), ALT (0-50 U/L), üre (17-43 mg/dL) kinetik UV test ile; kreatinin (0.8-1.4 mg/dL) Jaffe metodu ile; total kolesterol (110-199 mg/dL), LDL kolesterol (62-129 mg/dL), HDL kolesterol (40-60 mg/dL), trigliserit (30-200 mg/dL) enzimatik color test ile; serum kalsiyum düzeyi (8.8-10.6 mg/dL) fotometrik color test ile serum fosfor düzeyi (2.5-4.5 mg/dL) fotometrik UV test ile; spot idrarda mikroalbumin düzeyi

immunospektrometrik test ile Olympus AO5800 otoanalizöründe (Olympus America Inc., Two Corporate Center, Drive, Melville, NY, USA) ölçüldü.

Hemoglobin A1c (%4-6), Premier Hb9210 HbA1c Analyzer (Bray, Ireland/Kansas City, MO, USA) cihazında Boronat afinite yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle ölçüldü.

Serum 25(OH)D3 vitamini (<20 ng/mL eksiklik, 20-30 ng/mL yetersizlik, >30 ng/mL yeterlilik) düzeyi COBAS E 601 (Roche Diagnostics, İstanbul, Türkiye) cihazında elektrokemoluminesans immünolojik test kullanılarak ölçüldü.

### İstatistiksel analiz

Veriler Windows için SPSS 16.0 versiyon ve PASW 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdelere, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak sunuldu. Sayısal değişkenler için çoklu bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis test; ikili bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumda Mann Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise Ki-kare koşulu sağlandığı durumda çoklu ve ikili grup karşılaştırmalarında Ki-kare test istatistiği; Ki-kare koşulu sağlanmadığı durum-

da çoklu grup karşılaştırmalarında Monte Carlo Simülasyonu kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkide normal dağılım sağlanmadığı korelasyonlar için Spearman's rho test istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi *p* değerinin 0.05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 180 kadın hastanın yaş ortalaması 59.77±10.53, 140 erkek hastanın yaş ortalaması ise 59.87±10.55 idi.

Hastaların 159'unda (%49.7) güneş maruziyeti saptandı. Hastaların 159'u (%49.7) sigara kullanıyor, 161'i ise (%50.3) kullanmıyordu.

Aldıkları tedaviye göre değerlendirildiğinde sadece oral antidiyabetik (OAD) tedavisi alan 83 hasta (%25.9), sadece insülin tedavisi alan 121 hasta (%37.8), OAD ve insülin kombine tedavisi alan ise 116 hasta (%36.3) saptandı. Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastalar D vitamini düzeylerine göre gruplara ayrıldığında, D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında 274 hasta (%85.6), 20-30 ng/mL arasında 37 hasta (%11.6), 30 ng/mL'nin üzerinde dokuz hasta (%2.8) izlendi. Bu üç D vitamini grubunun, yaş, cinsiyet, açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), HbA1c, Ca, P, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST, ALT, mikroalbuminüri, tedavi

**Tablo 1.** Hastaların laboratuvar değerleri

|                                       | Sayı | Yüzde | Ort.±SS     | Ortanca |
|---------------------------------------|------|-------|-------------|---------|
| D vitamini                            |      |       | 12.2±7.8    | 10.1    |
| D vitamini grubu                      |      |       |             |         |
| <20 ng/mL                             | 274  | 85.6  |             |         |
| 20-30 ng/mL                           | 37   | 11.6  |             |         |
| >30 ng/mL                             | 9    | 2.8   |             |         |
| Hemoglobin A1c (%)                    |      |       | 7.9±2.2     | 7.2     |
| Hemoglobin A1c grubu                  |      |       |             |         |
| ≤%7                                   | 145  | 45.3  |             |         |
| >%7                                   | 175  | 54.7  |             |         |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)              |      |       | 176.6±84.4  | 150.5   |
| Tokluk kan şekeri (mg/dL)             |      |       | 254.5±114.5 | 233     |
| Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)          |      |       | 9.8±0.5     | 9.8     |
| Fosfor (mg/dL)                        |      |       | 3.5±0.5     | 3.5     |
| Üre (mg/dL)                           |      |       | 33.7±12.2   | 31      |
| Kreatinin (mg/dL)                     |      |       | 0.9±0.2     | 0.9     |
| Total kolesterol (mg/dL)              |      |       | 204.2±52.2  | 199.5   |
| Trigliserit (mg/dL)                   |      |       | 185.5±108.7 | 161.5   |
| Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dL) |      |       | 44.2±11.0   | 42.5    |
| Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)  |      |       | 124.3±46.6  | 119     |
| Aspartate aminotransferase (IU/L)     |      |       | 22.7±14.3   | 20      |
| Alanine transaminase (IU/L)           |      |       | 22.2±13.1   | 19      |
| Mikroalbuminüri (mg/dL)               |      |       | 6.6±12.4    | 1.7     |

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

seçeneği, sigara kullanım, güneş maruziyeti verileri Tablo 2’te verilmiştir.

HbA1c grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından farklılık izlenmedi. Benzer şekilde güneş maruziyeti ve sigara kullanımı açısından da fark yoktu. HbA1c grupları arasında tedavi seçeneği gruplarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). HbA1c  $>7\%$  grubunda oral antidiyabetik kullanımı düşüktü.

HbA1c grupları arasında hastaların açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, mikroalbuminüri ve D vitamini değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırası ile  $p<0.001$ ,  $p=0.015$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.028$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.043$ ). HbA1c  $>7\%$  grubunda HbA1c  $\leq 7\%$  grubuna kıyasla açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL ve mikroalbuminüri değeri yüksek; D vitamini değeri ise düşüktü.

Tip 2 DM tanılı hastaların HbA1c düzeyleri ve D vitamini düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler ve D vitamini ile HbA1c düzeylerinin birbirleri arasındaki ilişki incelendi (Tablo 3).

D vitamini ile kalsiyum ve ALT değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif; kreatinin ile negatif yönlü bir ilişki vardı (sırasıyla  $p=0.027$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.039$ ).

HbA1c değeri ile AKŞ, TKŞ, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol ve mikroalbuminüri değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönlü; HDL kolesterol arasında ise istatistiksel anlamlı negatif yönlü bir ilişki vardı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.048$ ).

D vitamini ile HbA1c düzeyi arasında negatif bir ilişki saptandı ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.083$ ).

## TARTIŞMA

1980’lerin başına kadar D vitaminin yalnızca Ca, P ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yıldır yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. D vitamini uzun yıllardır esas olarak kemik mineralizasyonu ile ilişkilendirilse de kanser, romatoid artrit, multipl skleroz, tip 1 DM gibi otoimmün hastalıklar, kalp hastalıkları ve metabolik sendromla ilişkili olduğu son yıllarda ortaya konmuştur.<sup>[5,6]</sup>

**Tablo 2.** Hastaların verilerinin vitamin D düzeyine göre karşılaştırması

| Cinsiyet                              | <20 ng/mL |       |             | D vitamini düzeyi |       |             | >30 ng/mL |       |             | P     |
|---------------------------------------|-----------|-------|-------------|-------------------|-------|-------------|-----------|-------|-------------|-------|
|                                       | Sayı      | Yüzde | Ort.±SS     | Sayı              | Yüzde | Ort.±SS     | Sayı      | Yüzde | Ort.±SS     |       |
| Kadın                                 | 164       | 59.9  |             | 11                | 29.7  |             | 5         | 55.6  |             | 0.002 |
| Erkek                                 | 110       | 40.1  |             | 26                | 70.3  |             | 4         | 44.4  |             | 0.582 |
| Yaş (yıl)                             |           |       | 61          |                   |       | 58.3±8.0    |           |       | 59.0±8.7    | 60    |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)              |           |       | 178.8±86.0  |                   |       | 166.7±77.8  |           |       | 148.4±54.0  | 138   |
| Tokluk kan şekeri (mg/dL)             |           |       | 254.3±115.0 |                   |       | 265.5±118.9 |           |       | 213.8±74.3  | 188   |
| Hemogloblin A1c (%)                   |           |       | 8.0±2.2     |                   |       | 7.5±1.9     |           |       | 6.9±1.3     | 6.6   |
| Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)          |           |       | 9.8±0.5     |                   |       | 9.9±0.4     |           |       | 9.9±0.5     | 9.8   |
| Fosfor (mg/dL)                        |           |       | 3.5±0.5     |                   |       | 3.6±0.5     |           |       | 3.4±0.7     | 3.5   |
| Üre (mg/dL)                           |           |       | 33.7±12.1   |                   |       | 32.2±10.9   |           |       | 39.6±16.9   | 34    |
| Kreatinin (mg/dL)                     |           |       | 0.9±0.2     |                   |       | 1.0±0.2     |           |       | 1.0±0.3     | 1     |
| Total kolesterol (mg/dL)              |           |       | 205.5±51.7  |                   |       | 193.8±58.1  |           |       | 207.7±43.6  | 207   |
| Trigliserit (mg/dL)                   |           |       | 186.0±104.8 |                   |       | 161.4±99.9  |           |       | 269.0±202.7 | 149   |
| Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dL) |           |       | 44.4±11.0   |                   |       | 42.8±11.7   |           |       | 43.7±7.4    | 46    |
| Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)  |           |       | 125.2±47.5  |                   |       | 118.1±42.9  |           |       | 121.2±30.0  | 115   |
| Aspartate aminotransferase (IU/L)     |           |       | 22.2±12.9   |                   |       | 26.7±22.7   |           |       | 23.8±9.7    | 19    |
| Alanine transaminase (IU/L)           |           |       | 22.0±13.3   |                   |       | 22.3±9.5    |           |       | 28.7±17.1   | 23    |
| Mikroalbuminüri (mg/dL)               |           |       | 6.8±12.7    |                   |       | 5.3±10.6    |           |       | 6.7±12.1    | 0.9   |
| Tedavi seçeneği                       |           |       |             |                   |       |             |           |       |             |       |
| Oral antidiyabetik                    | 68        | 24.8  |             | 11                | 29.7  |             | 4         | 44.4  |             | 0.205 |
| İnsülin                               | 101       | 36.9  |             | 18                | 48.6  |             | 2         | 22.2  |             |       |
| Oral antidiyabetik + insülin          | 105       | 38.3  |             | 8                 | 21.6  |             | 3         | 33.3  |             | 0.963 |
| Güneş maruziyeti varlığı              | 136       | 49.6  |             | 18                | 48.6  |             | 5         | 55.6  |             |       |
| Sigara kullanım durumu                |           |       |             |                   |       |             |           |       |             |       |
| Kullanıyor                            | 136       | 49.6  |             | 18                | 48.6  |             | 5         | 55.6  |             | 0.964 |
| Kullanmıyor                           | 138       | 50.4  |             | 19                | 51.4  |             | 4         | 44.4  |             |       |

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

**Tablo 3.** Hasta verilerinin korelasyon analizi

|                                       | D vitamini |       | HbA1c (%) |        |
|---------------------------------------|------------|-------|-----------|--------|
|                                       | Katsayı    | p     | Katsayı   | p      |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)              | -0.036     | 0.523 | 0.776     | <0.001 |
| Tokluk kan şekeri (mg/dL)             | -0.060     | 0.284 | 0.740     | <0.001 |
| Hemoglobin A1c (%)                    | -0.097     | 0.083 | -         | -      |
| Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)          | 0.124      | 0.027 | -0.037    | 0.504  |
| Fosfor (mg/dL)                        | -0.050     | 0.370 | 0.030     | 0.591  |
| Üre (mg/dL)                           | 0.027      | 0.637 | -0.084    | 0.132  |
| Kreatinin (mg/dL)                     | 0.149      | 0.008 | -0.075    | 0.178  |
| Total kolesterol (mg/dL)              | -0.096     | 0.088 | 0.165     | 0.003  |
| Trigliserit (mg/dL)                   | -0.093     | 0.095 | 0.190     | 0.001  |
| Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dL) | -0.039     | 0.483 | -0.111    | 0.048  |
| Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)  | -0.060     | 0.282 | 0.169     | 0.002  |
| Aspartate aminotransferase (IU/L)     | 0.105      | 0.061 | -0.063    | 0.264  |
| Alanine transaminase (IU/L)           | 0.115      | 0.039 | 0.104     | 0.063  |
| Mikroalbuminüri (mg/dL)               | -0.025     | 0.661 | 0.313     | <0.001 |
| D Vitamini                            | -          | -     | -0.097    | 0.083  |

HbA1c: Hemoglobin A1c.

Vitamin D eksikliğinde kolon, pankreas, prostat, akciğer, Hodgkin lenfoma gibi birçok kanserin görülme sıklığında artış gösterilmiştir.<sup>[7,8]</sup>

Diyabetes mellitus'un önlenmesinde D vitaminin etkisi son 20 yıldır araştırılmış ve bununla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Yine de D vitaminin DM'nin gelişimine engel oluşu tam olarak aydınlatılamamıştır. D vitamini değiştirilebilir bir risk faktörü olarak hem insan hem de hayvan çalışmalarında yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.<sup>[9]</sup> Pankreatik beta hücrelerinde hem VDR hem de 1 alfa hidroksilaz mevcut olup, D vitamini insülin sentezi ve salınımı için önemlidir. Pankreatik beta hücrelerinin hem VDR, hem de CaBP'ye sahip oluşu D vitamininin insülin sekresyonu üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. Aktif D vitamininin beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, hedef hücrelerde insülin duyarlılığını artırdığı, beta hücrelerini immün hasarlanmadan koruduğu konusunda çeşitli hipotezler bulunmaktadır. D vitamininin immün yanıt üzerindeki etkisi ile doğrudan ve dolaylı olarak beta hücrelerinde koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>[1,2]</sup>

D vitaminin beta hücrelerine olan etkisiyle ilgili ilk hücre düzeyinde çalışma Johnson ve ark.<sup>[10]</sup> tarafından sıçanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar sonucunda memeli enterosit ve neuroendokrin hücrelerinde kalbindin adlı kalsiyum bağlayıcı proteinin keşfiyle başlamıştır. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiş ve 1994 yılında vitamin D reseptörlerini keşfetmişlerdir.<sup>[10]</sup> Bland ve ark.<sup>[11]</sup> pankreas adacık hücrelerinin 1 alfa hidroksilaz ekspresyonu ettiklerini bulmuşlardır.

On yedi yıllık bir kohort çalışmasında tip 2 DM ve vitamin D arasında ters ilişki saptanmış ve D vitaminin DM'den koruduğu tespit edilmiştir.<sup>[12]</sup> Liu ve ark.nın<sup>[13]</sup> yaptıkları bir çalışmada da yüksek vitamin D seviyelerinin tip 2 DM gelişim riskini azalttığı tespit edilmiştir.

Pittas ve ark.<sup>[14]</sup> 20 yıl boyunca takip edilen 83.779 yetişkin kadından 4843'ünde DM geliştiğini saptamışlardır. Daha yüksek değerlerde D vitamini ve Ca alan kadınların daha düşük değerlerde D vitamini ve Ca alanlara kıyasla tip 2 DM gelişme riskinin %13 oranında daha az olduğu bulunmuş ve bu çalışmada pankreas beta hücrelerinin bozukluğu ile vitamin D eksikliği arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.

D vitaminin eksikliğine bağlı oluşan paratiroid hormon (PTH) yüksekliğinin de insülin sekresyonunu bozabileceği öne sürülmüştür. D vitamini eksikliğine sekonder gelişen hiperparatiroidizmde artan PTH ile uyarılan intraselüler Ca, glukozla uyarılan insülin sekresyonu için gerekli olan Ca sinyallerinin bozulmasına neden olabilir.<sup>[15,16]</sup> İskelet kasları ve adipoz doku gibi dokuların insülin yanıtında intraselüler Ca seviyelerinin optimal aralıkta olması gerekir. İntraselüler Ca'daki değişiklik insülinin sinyal akışının bozulmasına bağlı olarak periferik insülin direncine ve GLUT-4 aktivitesinin azalmasına neden olur.<sup>[17,18]</sup> Hiperparatiroidizmin hastalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansının artışı ve insülin duyarlılığının azalması ile ilişkili olduğu ve paratiroidektomi ile açlık ve postprandiyal plazma glukozunda iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>[19]</sup> Bu durum PTH artışına

bağlı insülin direncinin geridönüşümlü olduğunu göstermektedir.

Vitamin D düzeyi ile bağlantılı olarak, diyabetik bireylerde mevsimsel varyasyonla karakterize HbA1c düşüklüğü olabileceği ve en düşük seviyelere yaz ayında ulaştığı bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Tip 2 DM'li 171 hastanın yaklaşık 10 yıl boyunca takip edildiği başka bir çalışma sonucunda 125 (%73) hastanın D vitamini eksikliğine, 14 hastanın D vitamini yetersizliğine, diğer 32 hastanın ise optimal D vitamini seviyesine sahip olduğu tespit edilmiştir. D vitamini seviyeleri cinsiyet, yaş, vücut kütle indeksi, HDL kolesterol, LDL kolesterol, kreatinin, hipertansiyon ve sigara içme ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak D vitamini yetersizliği olan hastaların daha yüksek ürik asit, açlık kan şekeri, postprandiyal glukoz ve HbA1c düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[19]</sup>

Suzuki ve ark.nın<sup>[20]</sup> vitamin D eksikliği prevalansı ile tip 2 DM arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla tip 2 DM tanısı olan (n=581) ve olmayan (n=51) toplam 632 Japon hastayı (ort. yaş 61.6±11.5 yıl; dağılım 22-88 yıl) içeren gözlemsel çalışmasında 25(OH)D vitamini düzeyi düşük olanlarda HbA1c düzeyi yüksek saptanmış, ancak diyabet süresi ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Erkeklerde D vitamini düzeyi kadınlara kıyasla yüksek saptanırken (18.6±7.1 ng/mL'ye karşın 15.1±6 ng/mL), yaş ile serum vitamin D düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Diyabet tedavi şekilleri ile (diyet-OAD-insülin) D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. İnsülin tedavisi alanlarda, OAD veya diyet tedavisi alanlara kıyasla vitamin D düzeyi düşük saptanmıştır. Çalışmada proteinüri ve D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmazken, D vitamini düşük olan hastalarda proliferatif diyabetik retinopatisi olanlar, nonproliferatif retinopatisi olanlar veya retinopatisi olmayanlara kıyasla yüksek saptanmıştır. D vitamini düşük olanlarda diyabetik nöropati istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmasa da daha yüksek saptanmıştır ancak mikrovasküler komplikasyon sayısı ile D vitamini düşüklüğü arasında istatistiksel olarak ciddi bir pozitif ilişki saptanmıştır.

Mansuri ve ark.nın<sup>[21]</sup> Kanadalı Aborjinler'de Sandy Lake Health and Diabetes Project (2003-2005) katılımcılarını kullanılarak D vitamini düzeyi ve kardiyometabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi saptamak için yaptıkları kesitsel çalışmada; 390 tip 2 DM hastasının (159 erkek, 231 kadın;

ort. yaş 33 yıl) %98.6'sında D vitamini yetmezliği saptanmışlardır. Hastaların %41'inde metabolik sendrom saptanmış olup, total D vitamini düzeyi ile metabolik sendrom arasında negatif ilişki saptanmıştır. Yaş ile D vitamini arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Total 25(OH)D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda vücut kütle indeksi, açlık insülin düzeyi, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, parathormon, trigliserit, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde D vitamini düzeyi erkek hastalarda daha yüksek bulundu (p=0.002). Çalışmamızda yaş ile vitamin D ve HbA1c düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0.582, p=0.083).

Suzuki ve ark.nın<sup>[20]</sup> bulgularının aksine bizim çalışmamızdaki hastalar uygulanan tedaviye göre değerlendirildiğinde, hastaların D vitamini düzeyleri ile tedavi şekilleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.205).

Ayrıca AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeyleri ile D vitamini grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.568, p=0.0559, p=0.129). D vitamini ile HbA1c arasında negatif bir ilişki saptandı ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.083).

HbA1c gruplarına göre (HbA1c >%7 ve HbA1c ≤%7) yapılan istatistiksel değerlendirmede, HbA1c >%7 grubunda HbA1c ≤%7 grubuna kıyasla D vitamini değeri düşük bulundu.

HbA1c grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından farklılık izlenmedi. Benzer şekilde güneş maruziyeti ve sigara kullanımı açısından da fark yoktu (sırasıyla p=0.745, p=0.083, p=0.071, p=0.071).

HbA1c >%7 grubunda oral antidiyabetik kullanımını düşüktü. HbA1c grupları arasında hastaların açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL, mikroalbuminüri ve D vitamini değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırası ile p<0.001, p=0.015, p=0.001, p=0.028, p<0.001, p=0.043). HbA1c >%7 grubunda HbA1c ≤%7 grubuna kıyasla açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL ve mikroalbuminüri değeri yüksek; D vitamini değeri ise düşüktü.

D vitamini ile kalsiyum ve ALT değeri arasında istatistiksel anlamlı pozitif, kreatinin düzeyleri ile negatif ilişkiler saptandı.

HbA1c değeri ile AKŞ, TKŞ, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol ve mikroalbuminüri değeri arasında istatistiksel anlamlı pozitif

yönlü; HDL kolesterol değeri arasında ise istatistiksel anlamlı negatif yönlü bir ilişki vardı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.048$ ).

D vitamini ile HbA1c düzeyi arasında negatif bir ilişki saptandı ama p değeri 0.083 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak, hem tip 1, hem tip 2 diyabet gelişiminin D vitaminiyle bağlantılı olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak halen, D vitamininin diyabet gelişimi ve önlenmesindeki rolü kesin olarak belirlenmiş değildir. Bu çalışmada ve daha önce bazı çalışmalarda izlenen sonuçlar, D vitamini düzeyinin diyabetik bireylerde glisemik kontrolle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla glisemik kontrolü kötü olan diyabetik hastalarda D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiği öne sürülebilir. Ancak diyabetik bireylerde glisemik kontrol ile D vitamini arasındaki ilişkiyi net olarak belirlemek için, daha fazla sayıda, daha geniş hasta popülasyonu içeren, prospektif, uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
- Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98:1024-7.
- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57.
- Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004;229:1136-42.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1949-56.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:847-52.
- Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1502-8.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:425-9.
- Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994;267:E356-60.
- Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:121-5.
- Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008;19:666-71.
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1627-33.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
- Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia* 1967;3:47-9.
- Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barré M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993;42:35-43.
- 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.
- Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barré M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993;42:35-43.
- Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:43-8.
- Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J* 2006;53:503-10.
- Mansuri S, Badawi A, Kayaniyl S. Associations of circulating 25(OH)D with cardiometabolic disorders underlying type 2 diabetes. *FASEB J* 2015;28(Suppl):628-5.