

D Vitamini ve Diabetes Mellitus

Vitamin D and Diabetes Mellitus: Review

Sabriye BOLLUK,^a
Gamze AKBULUT^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 26.04.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sabriye BOLLUK
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sbolluk@gazi.edu.tr

ÖZET Diabetes mellitus (DM) artmış morbidite, mortalite ve sağlık maliyetleri ile global bir epidemi haline gelmektedir. Son zamanlarda D vitamininin diyabetin gelişiminde değiştirilebilir bir risk faktörü olarak insan ve hayvan çalışmalarında araştırılması artmıştır. D vitamini, diyabet üzerindeki potansiyel etkileri açısından hem Tip 1'in, hem de Tip 2 DM'nin primer olarak önlenmesinde umut verici olarak değerlendirilmektedir. Diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğine sık rastlanmaktadır. Pankreatik beta-hücrelerinde hem VDR hem de 1- α -OH'az mevcut olup, D vitamini insülin sentezi ve salınımı için önemlidir. Pankreatik ada hücrelerinin hem vitamin D reseptörleri hem de D vitaminine 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-hücresini zararlı immün hasarlardan koruduğu konusunda çeşitli hipotezler mevcuttur. D vitamininin immün yanıt üzerindeki etkisi ile doğrudan ve dolaylı yoldan beta-hücrelerinde koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM'nin önlenmesinde ve tedavisinde D vitamininin yararlı etkileri gösterilse de, bazı çalışmaların tutarsız ve çelişkili sonuçlar vermesi, bu konuda insanlar üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmaların yetersiz olması, mekanizmaların tam olarak açıklanamaması sebebiyle D vitamininin diyabet yönetiminde supleman olarak kullanımını açısından erken olduğu, supleman yapılması düşünüüyorsa da D vitamininin yağda çözünen bir vitamin olup toksisite gösterme olasılığı olduğu göz ardı edilmemelidir. Hem diyabetli hem de sağlıklı bireylerde serum D vitamini düzeylerinin optimal aralıkta tutulmaya çalışılmasına özen gösterilmelidir ve serum D vitamini takibinin rutin tetkikler arasına alınması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; D vitamini eksikliği

ABSTRACT Diabetes mellitus (DM) is becoming global epidemic with serious morbidity and mortality ratio. Recently researches about the role of vitamin D in diabetes has increased. The potential effects of vitamin D on diabetes is considered to be promising. Vitamin D deficiency is most commonly seen in patients with diabetes. Both 1- α -OH'az and the VDR is available in pancreatic beta cells and is use for insulin synthesis and release. VDR and vitamin D-dependent calcium-binding cells and proteins (CaBP) in pancreatic island have suggested that the fact that the effect of vitamin D on insulin secretion. There are various hypotheses in these issues that active vitamin D improves beta cell function, increased insulin sensitivity in the target cells, protects the beta cells from the harmful immune damage. Because of the effect of vitamin D on the immune response, is thought to be protective for beta cells directly and indirectly. Several studies in both type 1 DM and type 2 DM demonstrated the beneficial effects of vitamin D in the prevention and treatment. Unfortunately some studies provide inconsistent and contradictory results and randomized controlled trials conducted in humans are inadequate. Therefore use of vitamin D supplement in patients with diabetes is early. But, if supplement is required, it is considered that vitamin D is a fat-soluble vitamin and it can be toxic. Serum vitamin D levels should be kept with the optimal range in both diabetes and healthy individuals. Serum vitamin D measurements should be taken to the routine follow-up tests.

Key Words: Diabetes mellitus; Vitamin D deficiency

Diabetes mellitus (DM) artmış morbidite, mortalite ve sağlık maliyetleri ile global bir epidemi hâline gelmektedir. 2000 yılı itibarıyla dünya çapında 171 milyon olan diyabetli kişi sayısının 2030 yılında 366 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.¹ Diyabetin insidans ve prevalansındaki bu büyük artışlar, hastalığın önlenmesi ve tedavisinde yenilikçi yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar her 10 Tip 2 diyabet vakasının dokuzunun değiştirilebilir alışkanlıklara ve hayat tarzına atfedilebildiğini göstermekte, ancak hayat tarzındaki değişikliklerin başarılması ve uzun dönemde sürdürülmesi zor olmaktadır.² Tip 1 DM için değiştirilebilir risk faktörleri ise daha az bilinmektedir. Bu yüzden her iki diyabet türünün önlenmesi için değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması önemlidir.

Son zamanlarda D vitamini, diyabetin gelişiminde değiştirilebilir bir risk faktörü olarak hem insan hem de hayvan çalışmalarında yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.² Daha önceden diyabet, kalsiyum ve paratiroid hormonu (PTH) üzerine araştırmalar yapılsa da, son birkaç yıldır özellikle D vitamininin diyabet riski için potansiyel bir düzenleyici olduğu öne sürülmektedir.³ D vitamini, diyabet üzerindeki potansiyel etkileri açısından hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM'nin primer olarak önlenmesinde umut verici olarak değerlendirilmektedir.³ Bu çalışmanın amacı, güncel çalışmalar ışığında D vitamini ve diyabet arasındaki potansiyel ilişkiyi ve mekanizmaları yapılan son araştırmalar ışığında değerlendirmektir.

D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE BİYOLOJİK FONKSİYONLARI

D vitamini, iki fizyolojik yapıda bulunan bir sekosteroid olup, vitamin D2 (ergokalsiferol) yapısı bitkilerde bulunurken, vitamin D3 (kolekalsiferol) ise insan derisinde sentez edilir ve diyetle tüketilen yağlı balıklar, zenginleştirilmiş besinler ya da diyet suplemanları ile alınabilir.^{4,5} D vitamininin bir kısmı diyetle alınabilse de, temel kaynak deri tarafından endojen sentez ile üretilen D vitamindir.⁵ Endojen sentez deride 7-dehidrokolekalsiferolün

ultraviyole B ışığına (dalga boyu 270-300 nm) maruz kalması ile gerçekleşir.³ Kaynağı ne olursa olsun, D vitamininin biyolojik olarak aktifleşmesi için ilki karaciğerde, ikincisi de böbreklerde olmak üzere iki kez hidroksillenmesi gerekmektedir.⁶ İlk hidroksillenme karaciğerde 25-hidroksilaz (25OH'az) enzimi ile gerçekleşir ve 25-hidroksi vitamin D (25OHD) oluşur. Buradaki 25-OH'azlar mitokondrideki CYP27A1 ve mikrozomal CYP2R1 (en önemli enzim), CYP3A4 ve CYPJ3 olmak üzere sitokrom p-450 izoformlarından oluşurken, ikinci hidroksilasyon böbrekte 1-alfa hidroksilaz (1- α -OH'az) (CYP27B1) ile gerçekleşir ve 1,25(OH)2D oluşur.⁶ Böbrek normal olarak, bu son ürünü kan dolaşımına salgılayabilen tek organdır. 1,25(OH)2D D vitamininin aktif formu olmasına rağmen serum seviyeleri D vitamini durumunu yansıtmaz.⁴ Bunun yerine hem diyetle alım ile hem de endojen üretim ile korelasyon gösteren serum 25(OH)D vitamini düzeyi D vitamini durumunu tespit etmek için kullanılır.⁷ 25(OH)D vitamin D3 (yarılanma ömrü yaklaşık 24 saat) ve 1,25(OH)2D3 (yarılanma ömrü yaklaşık 4-6 saat) ile kıyaslandığında yarılanma ömrü yaklaşık üç hafta olup düşük bir klerens hızına sahiptir.⁸ Fakat hangi düzeyin yeterli kabul edileceği hakkında tam bir fikir birliği mevcut değildir.⁹ Serumdaki 25(OH)D düzeyine göre D vitamini düzeyi sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir.¹⁰

D vitamini ve metabolitleri vitamin D bağlayıcı proteinlere (DBP) bağlanarak dolaşımda taşınır. Hücrelere taşınan aktif 1,25(OH) D vitamini aktivitesini en yoğun olarak barsak epitel hücrelerinde olmakla birlikte birçok dokuda bulunan vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla gösterir.¹¹ VDR'ye bağlandıktan sonra retinoik asit-X reseptörü ile bir

TABLO 1: Serum 25(OH)D düzeyine göre D vitamini düzeyi sınıflaması.

Serum 25(OH)D düzeyi		
nmol/L	ng/mL	Değerlendirme
<50	<20	Eksiklik
50-75	20-29	Yetersizlik
75-375	30	Yeterli
>250	>100	Aşırı (hipervitaminosis riski)

heterodimerizasyon gerçekleşir ve bu reseptör-li-gand kompleksi hedef genin promotor bölgesinde spesifik yanıt bölgesine bağlanarak bir transkripsiyon faktörü olarak rol oynar.⁷ 1,25(OH)2D3 direkt ve indirekt olarak 200'den fazla genin regülasyonunda rol alır ve bu sebeple birçok fizyolojik süreci etkiler. Bu üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken, bazı genlerin [inflamatuar genler interlökin-IL2, IL-12] ise transkripsiyonunu azaltır. Non genomik yolda ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde MAP kinaz ve c-AMP ikincil mesaj yollarını aktif eder. Bu yolda sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları uyarılarak aktive edilir. Bu hızlı yanıt pankreas beta-hücreleri, düz kas hücreleri, kalp kası hücreleri, barsak hücreleri ve monositlerde etkilidir. Bu yolağın psoriasis, Tip 1 DM, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür.¹²

D vitamini seviyesi güneş ışığına maruziyet, mevsim, ekvatora yakınlık, günün saati, güneş koruyucularının kullanımı, deri pigmentasyonu, giyim tarzı, yaş, obezite ve diyetle yetersiz alım gibi birçok faktörden etkilenmektedir.^{13,14} D vitamini yetersizliği de dünyada giderek artmakta ve genel bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir.¹⁵

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 DM gibi otoimmün hastalıklar metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarla ilişkili olduğu artık son yıllarda ortaya konulmuştur.^{5,16}

Diyabet ve D vitamini ilişkisi ilk kez 1980'lerde, hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde D vitamini eksikliğinin pankreasta insülin salgılanmasını inhibe ettiğinin gösterilmesi ile ortaya konmuştur.¹⁷ Sonrasında ise pankreasta özellikle insülin salgılayan beta-hücrelerinde ve immün sis-

teme ait hücrelerde VDR ve DBP bulunduğunun gösterilmesi ile D vitamini ve diyabet arasındaki bağlantı güçlenmiştir.¹⁸

D VİTAMİNİ VE TİP 1 DIABETES MELLİTUS

Tip 1 DM, pankreasın insülin üreten beta-hücrelerinin otoimmün hasarı sonucunda oluşur.¹⁹ Otoimmün süreci başlatan spesifik faktörler hâlâ net olarak tanımlanamasa da, beta-hücre hasarı genelde infant döneminde başlamakta ve sonrasında devam etmekte, pik insidansı pubertede görülmekte ve hastalık genellikle 30 yaşından önce teşhis edilmektedir.²⁰

D vitamini ve Tip 1 DM'ye yakınlık konusunda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Tip 1 DM'de en önemli genetik belirleyici kromozom 6p21'in majör histokompatibilite bölgesinde (MHC) bulunmakla birlikte başka genlerin de Tip 1 DM'ye yakınlığa sebep olduğu düşünülmektedir.^{21,22} CYP27B1 genindeki polimorfizmlerin 1- α -OH'az ekspresyonunu azalttığı ve bu yüzden 25(OH)D'nin 1,25(OH)2D3'ye dönüşümünü azaltabileceği; bunun da Tip 1 DM yakınlığını artırabileceği görüşü mevcut olup, VDR polimorfizmlerinin de hem Tip 1 DM'li hem de sağlıklı kişilerde immün yanıt etkileyeceği öne sürülmektedir.⁶ Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, VDR polimorfizmleri ile Tip 1 DM arasındaki ilişki bazı popülasyonlarda gösterilirken bazı çalışmalarda gösterilememiştir.¹¹ VDR polimorfizmlerinin Tip 1 DM'ye yakınlık sağlayan HLA DR1*0301 alleli ile bir D vitamini yanıt elemanı aracılığıyla etkileştiği, özellikle de erken çocukluk çağında D vitamini eksikliği durumunda Tip 1 DM ortaya çıkmasında yakınlığa neden olabileceği düşünülmektedir.^{23,24} Vaka kontrol ve aile aktarımı çalışmalarını içeren bir derlemede ise VDR polimorfizmi ile Tip 1 DM arasındaki ilişkiyi gösteren bir kanıt saptanmamıştır.²⁵

Tip 1 DM insidansı kuzey enlemlerindeki ülkelerde daha fazladır.¹¹ Dünyada 51 bölgeyi ele alan ve 14 yaşından küçük çocuklarla yapılan bir çalışmada, yüksek enlemlerde yaşayan çocuklarda Tip 1 DM insidansının daha yüksek olduğu, yüksek UVB ışını alan bölgelerde insidansın neredeyse sıfıra yak-

laştığı gösterilmiştir.²⁶ Avustralya’da yapılan bir çalışmada, güneş ışığından yararlanım fazla olmasına rağmen Tip 1 DM’li çocukların daha düşük D vitamini düzeyine sahip oldukları tespit edilmiştir.²⁷ Tip 1 DM tanısının mevsimsel olarak da değiştiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, ilkbahardaki doğumların Tip 1 DM ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve bunun da fetal/neonatal programlama döneminde yetersiz maternal/neonatal D vitamini değerleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.²⁶ Yapılan başka bir çalışmada gebelerin son trimesterdeki serum vitamin D düzeyleri ölçülmüş, düşük maternal D vitamini düzeyine sahip gebelerin çocuklarında Tip 1 DM gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir.²⁸

Finlandiya’da yapılan 31 yıllık takipli bir çalışmada, hayatlarının ilk yılında 2000 IU D vitamini alan çocuklarda Tip 1 DM oluşma riskinin %78 azaldığı gösterilmiştir.²⁹ Dört vaka kontrol ve bir kohort çalışmasının meta-analizinde infantlara D vitamini suplementasyonu yapılmasının Tip 1 DM gelişimine karşı koruyucu olduğu belirtilse de, bu konuda uzun periyotta yapılmış suplementasyon dozu, zamanı ve formu üzerine randomize kontrollü çalışmalara gerek duyulduğu ifade edilmektedir.³⁰ D2 ve D3 vitaminlerinin Tip 1 DM’nin önlenmesindeki rolü üzerine 70 kişiyle yapılan bir pilot çalışmada, yeni tanı almış Tip 1 DM’lilerde kalsitriolün rezidüel pankreatik beta-hücre fonksiyonu üzerinde olumlu etkileri olsa da bir yıl sonrasında hemoglobin A1c (HbA1c) konsantrasyonunda anlamlı azalma sağlamadığı gösterilmiştir.³¹ Brezilya’da yapılan çift-kör, randomize ve plasebo kontrollü 18 ay süren bir çalışmada, yeni tanı almış 38 Tip 1 DM hastası günlük olarak 2000 IU kolekalsiferol ya da plasebo almıştır. Bu çalışmanın sonucunda, D vitamini alan grupta düzenleyici T-hücrelerinin, antiinflamatuvar sitokinlerin arttığı tespit edilirken, beden kitle indeksi (BKİ), HbA1c seviyeleri ve insülin gereksinimleri her iki grupta benzer bulunmuştur.³²

Bebeklerde D vitamininin verildiği ayların da ileride geliştirebilecek Tip 1 DM açısından önemli olduğu ileri sürülmektedir. Suplementasyonun 7-12. aylarda verilmesinin ilk altı ay içinde yapılan suplementasyonu göre daha etkili olduğu düşünülmektedir.³⁰

Ankara’da Tip 1 DM’li 100 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliği (serum 25(OH)D <10ng/mL) %28; yetersizliği (serum 25(OH)D <20 ng/mL) %43 olarak bulunmuştur. D vitamini eksikliği olan hastaların insülin gereksiniminin serum D vitamini düzeyi >10 ng/mL olan hastalardan anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. İnsülin gereksinimi ve serum D vitamini düzeyi arasında zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir.³³

D vitamininin Tip 1 DM’yi önleme üzerindeki etkinliği birçok çalışmada gösterilse de mekanizması tam olarak açıklanamamış değildir. Aktif D vitamininin beta-hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, hedef hücrelerde insülin duyarlılığını artırdığı, beta-hücresini zararlı immün hasarlardan koruduğu konusunda çeşitli hipotezler mevcuttur.¹¹

D vitamininin immün yanıt üzerindeki etkisi ile doğrudan ve dolaylı yoldan beta-hücrelerinde koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Farelerde yapılan çalışmalar ile D vitamini suplementasyonunun proinflamatuvar Th1 (IL-2,IFN- γ) ve Th17 (IL-17) hücrelerinden üretilen sitokinleri azaltması ve antiinflamatuvar Th2 (IL-4, IL-10) hücrelerinin artması ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dolaylı yoldan da antijen sunan dendritik hücreler üzerindeki etkileri aracılığıyla T-hücreleri üzerindeki etki göstermektedir. Ayrıca, D vitamini suplementasyonu makrofajların fagositik ve kemotaktik kapasitesinde iyileşme sağlamaktadır.³⁴

D VİTAMİNİ VE TIP 2 DIABETES MELLİTUS

Pankreatik beta-hücrelerinin hasarına bağlı olarak tam insülin eksikliğinin geliştiği Tip 2 DM’de, Tip 1 DM’den farklı olarak pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonunun bozulması, insülin direnci ve inflamasyon söz konusudur.³⁵ Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, D vitamininin Tip 1 DM ile ilişkisi olduğu gibi Tip 2 DM üzerinde de bir etkisinin olduğu düşünülmektedir.²

Tip 2 DM ve D vitamini arasındaki bağlantı hem sağlıklı hem de diyabetli bireylerde glisemik kontrolün mevsimsel farklılıklar gösterdiğini bildiren ilk gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır.^{36,37} Bunların ardından Tip 2 DM’li hastaların D vita-

mini durumunu ele alan birtakım çalışmalar yapılmış ve bu çalışmaların sonucunda D vitamini seviyeleri ile Tip 2 DM sıklığı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.³⁵ Ancak bazı çalışmalarda, BKİ ya da diğer karıştırıcı değişkenler için yapılan analizlerden sonra bu ilişkinin görülmediği belirtilmektedir.³⁸⁻⁴⁰ Ancak genel olarak D vitamini yetersizliği, diyabetojenik bir faktör olarak ele alınmakta ve birçok çalışma sonucu bu yönde tutarlılık göstermektedir, eğer bu etki onaylanırsa, D vitamini diyabetin hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanılabilir.

Tip 2 DM'li hastalarda glisemik kontrolün bir göstergesi olarak serum D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi için yapılan bir çalışmada, Tip 2 DM'li 171 hasta yaklaşık 10 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda 125 (%73) hastanın D vitamini eksikliğine, 14 hastanın D vitamini yetersizliğine, diğerlerinin ise optimal D vitamini seviyesine sahip olduğu tespit edilmiştir. D vitamini seviyeleri cinsiyet, yaş, BKİ, HDL-K, LDL-K, kreatinin, hipertansiyon ve sigara içme ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak D vitamini yetersizliği olan hastaların daha yüksek ürik asit, açlık kan glukoz, postprandiyal glukoz ve HbA1c düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir.⁴¹

Hemşireler Sağlık Çalışması'nda, çalışma başlangıcında diyabet, kardiyovasküler hastalık ya da kanser öyküsü olmayan 1 580 957 kadın, 20 yıldan uzun bir süre izlenmiştir. Bu çalışmada, günde 800 IU D vitamini ve 1200 mg kalsiyum alan kadınlarda, günde 600 mg'dan az kalsiyum ve 400 IU'den daha az D vitamini alan kadınlara göre Tip 2 DM oluşma riskinde %33 oranında azalma gözlenmiştir.⁴²

Sekiz gözlemsel, 11 randomize kontrollü çalışmanın derlendiği bir meta-analizde, gözlemsel çalışmaların günde >500 IU D vitamini alan bireylerde günde <200 IU D vitamini alanlara göre Tip 2 DM gelişme riskinin %13 daha az olduğu tespit edilmiştir. Serum D vitamini düzeyleri yüksek (>25 ng/mL) olan kişilerin düşük (<14 ng/mL) olanlara göre Tip 2 DM gelişme riskinin %43 oranında daha az olduğu bildirilmiştir. Başlangıçta normal glukoz toleransına sahip olan kişilerde D vitamini suplementasyonunun glisemik sonuçlar üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilirken, başlangıçta glukoz intoleransı olan kişi-

lerde D vitamini suplementasyonunun insülin direncinde iyileşme sağladığı tespit edilmiştir.⁴³

Tip 2 DM'li hastalarda D vitamini ve D vitamini+kalsiyum ile zenginleştirilmiş yoğurt içeceği verilmesinin glisemik kontrol üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, 90 diyabetik hasta üç gruba ayrılmıştır: Sadece yoğurt içeceği (PY: D vitamini içermiyor, 150 mg Ca/250 mL), D vitamini ile zenginleştirilmiş yoğurt (DY: 500 IU D3 vitamini ve 150 mg Ca/250 mL) ve D vitamini+kalsiyum ile zenginleştirilmiş yoğurt içeceği (DCY: 500 IU D3 ve 250 mg Ca/mL), Bu içecekleri 12 hafta boyunca günde iki kez tüketen hastalarda çalışma sonucunda; hem DY hem de DCY grubunda serum 25(OH)D3 seviyesinin arttığı, açlık kan glukozunun, HbA1c'nin, insülin direncinin homeostazis model değerlendirmesi (HOMA-IR), bel çevresi ve BKİ'nin PY grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. D vitamini ile zenginleştirilmiş yoğurdun kalsiyum eklensin ya da eklenmesin, Tip 2 DM'li hastalarda glisemik kontrolü iyileştirdiği bildirilmiştir.⁴⁴

Ancak bazı çalışmalarda da, D vitamini suplementasyonunun Tip 2 DM'nin iyileşmesinde ya da önlenmesinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.¹¹ Kadın Sağlık Çalışması (WIIH)'nda düşük doz kalsiyum ve 400 IU D vitamini verilmesinin Tip 2 DM'ye karşı bir koruma sağlamadığı bildirilmiştir.⁴⁵ Asyalı diyabetikler üzerinde yapılan bir çalışmada ise D vitamini desteğinin insülin direncine ve glukoz kontrolünde bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir.⁴⁶

Genel olarak D vitamini eksikliği olmayan hastalara yapılan D vitamini suplementasyonunun glukoz toleransında herhangi bir düzelme sağlamadığı düşünülmektedir.⁴⁷

Diyabetik nefropatili hastalarda albuminüriyi azaltmak için D vitamini kullanımının yararlı olup olmayacağını araştırmak için plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışma yapılmıştır. Tip 2 DM ve albuminüri 281 hasta plasebo, 1 µg parikalsitol ve 2 µg parikalsitol olarak üç gruba ayrılmış ve hastaların üriner albumin-kreatinin oranı (UACR) değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, 2 µg parikalsitolün güvenli bir şekilde diyabetik nefropatili hastalarda albuminüriyi %18-28 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁴⁸

Pankreatik beta-hücrelerinde hem VDR hem de 1- α -OH'az mevcut olup, D vitamini insülin sentezi ve salınımı için önemlidir.^{2,11} Ratlarda D vitamini eksikliğinin insülin sekresyonunun ve glukoz toleransının bozulmasını indüklediği bu durumun D vitamini suplemantasyonu ile düzeldiği gözlenmiştir.⁴⁹ Ayrıca, D vitamini hem beta-hücrelerinde hem de periferik insülin hedef hücrelerinde membran boyunca kalsiyum akışını kontrol ederek insülin duyarlılığı üzerinde de etki göstermektedir.⁵⁰

Pankreatik ada hücrelerinin hem VDR hem de D vitaminine bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP)'lere sahip oluşu D vitamininin insülin sekresyonu üzerinde bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.³ D vitamini pankreasta beta-hücrelerinin fonksiyonlarını alfa-hücrelerinden daha fazla etkilemektedir. D vitamini bu etkisini glukoz stimülasyonuna insülin yanıtını artırarak gösterir, ancak D vitamininin bazal insülin sekresyonu üzerine etkisi bulunmamaktadır.⁵¹ İnsülin sekresyonu intraselüler kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olan bir süreçtir. D vitamininin beta-hücrelerindeki etkileri ekstraselüler kalsiyumun ve beta-hücrelerine kalsiyum akışının düzenlenmesi ile ilgili olabilir. D vitamini ya da kalsiyum yetersizliği beta-hücrelerindeki intraselüler ve ekstraselüler kalsiyum dengesini değiştirebilir ve insülin sekresyonunu ve muhtemelen yapımını etkileyebilir.⁵¹

D vitamini yetersizliği PTH seviyelerinde artışa yol açması nedeni ile de insülin sekresyonunu bozabilir. D vitamini yetersizliği hiperparatiroidizme yol açarak intraselüler kalsiyum seviyesinde artışa neden olabilir. PTH ile uyarılan intraselüler kalsiyum glukozla uyarılan insülin sekresyonu için gerekli olan kalsiyum sinyallerinin bozulmasına neden olabilir.⁵² İskelet kasları ve adipoz doku gibi dokuların insülin yanıtında intraselüler kalsiyumun optimal aralıkta olması gerekir. İntraselüler kalsiyumdaki değişiklik insülin sinyal akışının bozulmasına bağlı olarak periferik insülin direncine ve glut-4 aktivitesinin azalmasına neden olur.⁵³

Sistemik inflamasyonun insülin direncine yol açtığı bulunmuştur.⁵⁴ Obezite ve Tip 2 DM'de inflamasyonun arttığı durumlar olup, D vitamini immunomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri ile bu

durumlarda insülin direncini azaltabilir ve Tip 2 DM için en önemli risk faktörü olan obezite sıklıkla D vitamini eksikliği ile birlikte görülmektedir.⁵⁵ Yağ kütlesi serum 25(OH)D ile ters, PTH ile doğru orantılı olup, bu ilişki adipoz dokunun fazla miktarda D vitamini depolayabilmesi ve D vitamininin biyoyararlanımını azaltmasına atfedilmektedir.⁵⁶ Serumda PTH'nin artışı ile serumda D vitamininin azalması, adipositlerde hücre içi kalsiyum düzeyini azaltabilir ve bu durum da lipojenezi stimüle ederek daha fazla kilo alınmasına neden olabilir. Artmış PTH seviyeleri insülin duyarlılığını azaltabilir. Hiperparatiroidizmin hastalarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansının artışı ve insülin duyarlılığının azalması ile ilişkili olduğu ve paratiroidektomi ile açlık ve postprandiyal plazma glukoz seviyelerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.⁵⁷⁻⁵⁹ Bu durum da, PTH'nin artması ile artan insülin direncinin geri dönüşlü olduğunu göstermektedir. D vitamini yetersizliğinin mi obeziteye neden olduğu, yoksa obezitenin mi D vitamini yetersizliğine neden olduğu hâlâ tam olarak netlik kazanmamıştır.

SONUÇ

Diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğine sık rastlanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'nin önlenmesinde ve tedavisinde D vitamininin yararlı etkileri gösterilse de, bazı çalışmaların tutarsız ve çelişkili sonuçlar vermesi, bu konuda insanlar üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmaların yetersiz olması, mekanizmaların tam olarak açıklanamaması sebebiyle D vitamininin diyabet yönetiminde supleman olarak kullanımını açısından erken olduğu söylenebilir. Supleman yapılması düşünülüyorsa da, D vitamininin yağda çözünen bir vitamin olup, toksisite gösterme olasılığı olduğu göz ardı edilmemelidir. Hem diyabetli hem de sağlıklı bireylerde serum D vitamini düzeylerinin optimal aralıkta tutulmaya çalışılmasına özen gösterilmelidir ve serum D vitamini takiplerinin rutin tetkikler arasına alınması önerilebilir. Ülkemizde 2006 yılından beri bebeklere uygulanan ve 2011 yılından itibaren de gebelere uygulanmaya başlayan D vitamini suplemantasyonu programının tüm bireylere ulaşması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
2. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):425-9.
3. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009;35(1):11-7.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
5. 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(24):1949-56.
6. Güngör N. [Vitamin D and diabetes]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):91-6.
7. Stivelman E, Retnakaran R. Role of vitamin D in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(1):42-7.
8. Wootton AM. Improving the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Clin Biochem Rev* 2005;26(1):33-6.
9. Sözen T. [Update in D hormone]. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011;42(1):14-27.
10. Combs GF. Vitamin D. *The Vitamins*. 4th ed. Chapter 6. USA: Academic Press; 2012. p.171.
11. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):419-46.
12. Kalkanoğlu Sivri S. [Calcium and vitamin D metabolism]. Hasanoğlu A, editör. *D Vitamini Metabolizması*. DANONE Enstitüsü Türkiye Derneği Beslenme Serisi. Ankara: Pelin Ofset; 2. p.8-9.
13. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):17-25.
14. Kimlin MG, Olds WJ, Moore MR. Location and vitamin D synthesis: is the hypothesis validated by geophysical data? *J Photochem Photobiol B* 2007;86(3):234-9.
15. James WP. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev* 2008; 66(5):286-90.
16. 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(4):503-11.
17. Nyomba BL, Auwerx J, Bormans V, Peeters TL, Pelemans W, Reynaert J, et al. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetologia* 1986;29(1):34-8.
18. Mathieu C, Gysemans C, Giuliotti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48(7):1247-57.
19. Jahromi MM, Eisenbarth GS. Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(7-8):865-72.
20. Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr* 2005;135(2):323-5.
21. Steck AK, Zhang W, Bugawan TL, Barriga KJ, Blair A, Erlich HA, et al. Do non-HLA genes influence development of persistent islet autoimmunity and type 1 diabetes in children with high-risk HLA-DR,DQ genotypes? *Diabetes* 2009;58(4):1028-33.
22. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(16):1646-54.
23. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, Smyth DJ, Yang JH, Walker NM, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007;56(10):2616-21.
24. Israni N, Goswami R, Kumar A, Rani R. Interaction of vitamin D receptor with HLA DRB1 0301 in type 1 diabetes patients from North India. *PLoS One* 2009;4(12):e8023.
25. Guo SW, Magnuson VL, Schiller JJ, Wang X, Wu Y, Ghosh S. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. *Am J Epidemiol* 2006;164(8):711-24.
26. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51(8):1391-8.
27. Greer RM, Portelli SL, Hung BS, Cleghorn GJ, McMahon SK, Batch JA, et al. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013;14(1):31-41.
28. Tschöp MH, DiMarchi RD. Outstanding Scientific Achievement Award Lecture 2011: defeating diabetes: the case for personalized combinatorial therapies. *Diabetes* 2012;61(6):1309-14.
29. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
30. Zepitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93(6):512-7.
31. Pitocco D, Crinò A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, et al; IMDIAB Group. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med* 2006;23(8):920-3.
32. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(7):601-7.
33. Thnc O, Cetinkaya S, Kizilgün M, Aycan Z. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(11-12):1037-41.
34. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(4):482-96.
35. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* 2012;4(1):52-67.
36. Campbell IT, Jarrett RJ, Keen H. Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance: studies in the Antarctic. *Diabetologia* 1975;11(2):139-45.
37. Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG, Kelsay JL, Reiser S. Seasonal variation in plasma glucose and hormone levels in adult men and women. *Am J Clin Nutr* 1984;40(6 Suppl):1352-6.
38. Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(10):2569-70.
39. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njølstad I, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010;27(10):1107-15.
40. Robinson JG, Manson JE, Larson J, Liu S, Song Y, Howard BV, et al. Lack of association between 25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care* 2011;34(3):628-34.
41. Yılmaz H, Kaya M, Sahin M, Delibasi T. Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr* 2012;6(1):28-31.
42. 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(3):650-6.

43. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(9):1005-15.
44. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):764-71.
45. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31(4):701-7.
46. Taylor AV, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998;74(872):365-6.
47. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):722-4.
48. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9752):1543-51.
49. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209(4458):823-5.
50. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347 (1-2):106-20.
51. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009;22(1):82-92.
52. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:634195.
53. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998;188(1-2):129-36.
54. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(1):4-12.
55. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185-97.
56. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988;43(4):199-201.
57. Saxe AW, Gibson G, Gingerich RL, Levy J. Parathyroid hormone decreases in vivo insulin effect on glucose utilization. *Calcif Tissue Int* 1995;57(2):127-32.
58. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2002;19(11):958-61.
59. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(1):43-8.