

Bölüm 6

TİP 2 DİYABETTE D VİTAMİNİ DÜŞÜKLÜĞÜNÜN YADSINAMAZ ETKİSİ

Mehtap BUĞDAYCI¹

GİRİŞ

Diyabet, M.Ö. 1500'lü yıllardan beri bilinen ve kan glukozunu düzenleyen insülin hormonunun eksikliğinin sonucunda görülen kronik bir hastalıktır. Diyabetle ilgili bilinen en eski kaynaklara M.Ö. 1550'li yıllarda Mısır papirüsünde (Ebers) rastlanmaktadır. Bu kaynaklarda; diyabet hastalığının en bilinen belirtilerinden olan, sık idrara durumdan bahsedilmektedir. (1,2)

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tahminlerine göre, her yıl yaklaşık 3.4 milyon, IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) 2021 tahminlerine göre ise 6.7 milyon kişi diyabet ve komplikasyonlarına ilişkin nedenlerle kaybedilmektedir (3,4).

Dünyada, diyabet epidemiyolojisi ile ilgili verileri DSÖ ve IDF gibi kurumlar toplamaktadır. Bu veriler düzenli bir şekilde bilgilendirme amaçlı yayınlanmaktadır. IDF tarafından iki yılda bir yayınlanan "Diyabet Atlası"nın 10. Baskısında, 2021 yılı itibariyle 537 milyon erişkin yaşta diyabet hastasının bulunduğunu, bu kişilerin %80'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı bildirilmiştir. IDF projeksiyonunda 2030 yılına kadar bu rakamın 643 milyona ve 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması beklenmektedir (4)

Türkiye'de 2010 yılında 20 yaş ve üzeri toplumda yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %13,7 bulunmuştur. O yıl için 6,5 milyon olarak hesaplanan diyabetli hasta sayısının günümüz nüfus projeksiyonuna göre 9 milyona yaklaştığı tahmin edilmektedir (5,6).

Diyabet rahatsızlığı olan popülasyon sayısı her geçen gün artmaktadır. Böyle giderse Türkiye'deki erişkin nüfusa ait diyabetli birey sayısının 2045 yılında, dünyada ilk 10 ülke arasına gireceği öngörülmektedir (7).

¹ Öğr. Gör., Toros Üniversitesi SHMYO Diyaliz Programı, mehtapbgdyc@gmail.com

Obezite, dengesiz beslenme, hareketsiz yaşam, yüksek tansiyon, aile öyküsü, nüfusun yaşlanması, hızlı kentleşme, stres dünyada diyabet epidemisinin artışından sorumlu en önemli nedenler olarak karşımıza çıkmaktayken bir diğer önemli tetikleyici olarak görülen D vitamini düşüklüğüdür (5,8) .

Dünyada her yıl diyabet için özel bir tema belirlenmektedir. IDF tarafından belirlenen 2021-2023 teması, '**Diabet Bakımına Erişim**' olarak seçilmiştir. Diyabet hastaları, hastalıklarını yönetmek ve karşılaşılabilecekleri olası komplikasyonları önlemek için sürekli bakım ve desteğe ihtiyaç duymaktadır (4,9)

D Vitamini; kalsitonin ve paratiroid hormon (PTH) ile birlikte fosfor, kemik ve kalsiyum metabolizmasını uyarıcı önemli bir prehormondur. Bu hormon, karaciğer ve böbrek aracılığı ile aktif hale getirilir.

Günümüzde pek çok etkenden dolayı D vitamini eksikliği sık bir şekilde görülmeye başlanmış olup, dünyada ve ülkemizde D vitamininin yetersizliği önemli bir sağlık sorunu olmuştur (4,10).

D Vitamininin %80-90'ı deride 7 dehidrokolesterolden ultraviyole (UV) ışınlar aracılığıyla üretilir. %10-20'lik kısmı yağlı balıklardan, bitkisel kaynaklardan ve D vitaminiyle zenginleştirilmiş yiyeceklerden sağlanmaktadır.

Normalde bildiğimizin aksine; D vitamini sentezinin olabilmesi için özellikle "güneşin dik geldiği öğle saatlerinde" 15-20 dakika kadar güneşlenmek önerilse de yaz aylarında ve öğle saatlerinde güneş çarpmaları olabileceği için bu konuda dikkatli olunmalıdır. Öğle saatleri haricindeki diğer saatlerde güneşlendiğimiz zaman, daha çok etkisini gösteren uzun dalga boylu UV ışınlarından dolayı bronzlaşırız, ancak D vitamini seviyelerimiz artmaz (2,9).

Son zamanlarda D vitamini reseptörü ve bu vitamini aktive eden enzimlerin mineral ve kemik metabolizmasıyla alakalı hücre dışında da bulunmasıyla, D vitamininin normalde bilinmeyen etkileri gün yüzüne çıkmıştır. Günümüzde D vitamininin bilinen formunun vitamin değil bir prehormon olduğu bilinmektedir. 1920'de vitamin olarak isimlendirilmesinin hata olduğu görüşü bulunmaktadır (10).

Güneş kremleri ve vücudun görünen yerlerinin kapatılmasıyla, 7-dehidrokolesterolün D vitaminine dönüşmesinin engellendiği bilinmektedir (3,9).

D Vitamini normal haline iki kez hidrokksillenmesinden sonra döner. UV ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden elde edilen D3 vitamini (kolekalsiferol) karaciğerde birden fazla sitokrom P450 enzimleri tarafından hidrokksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye dönüşür (4).

Beta hücrelerinde meydana gelen bozukluk; insülin sensitivitesini azaltmakta, sistematik inflamasyon glukoz intoleransı ile da Tip 2 DM (Diabetes Mellitus)'un gelişimine sebep oluşturmaktadır. (11,12).

Yapılan gözlemsel çalışmalarda düşük D vitamini seviyesiyle Tip 2 DM'un oluşma riski arasında anlamlı bir bağlantı olduğu belirlenmiştir. Pittas ve arkadaşlarının Tip 2 DM tanısını yeni almış olan 608 kadın hastayla yaptığı çalışmada, hastaların D vitamini seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (13).

Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada ise; 41504 hastanın kayıtları incelenmiş, düşük D vitamini düzeylerinin kardiyometabolik olaylarla ilişkisinin olduğu ve kişilerdeki Tip 2 DM riskini yükselttiği sonucuna ulaşılmıştır (14).

Avustralya'da yapılan prospektif bir çalışmada; başta diyabet olmayan 5200 kişi 5 yıl boyunca izlenmiş, bu izlem sonucu diyabet hastalığının geliştiği 199 hastanın D vitamini seviyelerinin diyabet hastalığı gelişmeyenlere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (15).

Bu bulguların tam tersi olarak Norveç'te prospektif olarak 11 yıl izlemin yapıldığı bir çalışmada; 25(OH)D3 seviyeleriyle Tip 2 DM arasında (BKI) beden kitle indeksine göre düzelme olduktan sonra bir ilişki (korelasyon) bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır (16).

D vitamininin beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci üzerindeki reseptörü direkt, kalsiyum homeostazını ise indirekt etkileyebileceği belirtilmektedir (17).

Yapılan çalışmalarda langerhans adacıklarının 1,25(OH) D3 vitamini stimülasyonu ile hücre içi kalsiyum seviyesinin yükseldiği, hücre içi kalsiyum seviyelerinin artışıyla da insülin salınımının olduğu belirtilmiştir (18,19).

Diyetle yetersiz D vitamini alımı sonucu, hücre içi ve hücre dışı kalsiyum dengesinde bozulma meydana gelmektedir. Bu bozulmanın insülin sekresyonunda değişikliğe yol açabileceği öngörülmektedir (20).

Tip 2 DM gelişimindeki en önemli risk faktörü obezitedir. Obezite ile hipovitaminosis D arasında korelasyon bulunmaktadır (21,22).

Serum 25(OH) D vitaminiyle yağ kitlesi arasında ters korelasyon bulunmaktadır. D vitamininin yağ dokusunda depolanması neden ile aktif formuna dönüşmemesi durumuyla açıklanabilmektedir. Ayrıca yağ dokusunda depolanan D

Vitamini adipositlerdeki hücre içi kalsiyumu yükselterek lipogenezi tetikleyebilir (23).

HAYVANLAR ÜZERİNDE YAPILAN DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Deney hayvanları çalışmalarında D vitamini yetersizliğinin insülin sensitivitesinde azalmaya sebep olduğu ve D vitamini takviyesinin insülin salınımını yükselttiği belirlenmiştir. Obez olan Tip 2 DM' liler için deney hayvanı modeli olan ob/ob farelerinde, 1 α -(OH) D3 tedavisiyle insülin salınımı ve kan şekerinin yüksekliği, bunların yanında hormonlara olan yağ dokusu cevaplarında iyileşme olduğu görülmüştür (24).

Diyete bağlı diyabet gelişimi gösteren hipertansif farelerde ve Wistar farelerinde 1,25(OH) vitamin D3 glikoz intoleransında düzelme olduğu görülmüştür (25).

Streptozotosin ile diyabetik hale getirilmiş farelere balık karaciğeri verdikten sonra farelerin; kan şekeri seviyelerinde, kardiyovasküler ve anormal metabolik düzeylerinde olumlu yönde düzelmeler saptanmıştır (26).

İNSANLAR ÜZERİNDE YAPILAN DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Pittra ve arkadaşlarının yaptıkları 20 yıllık izlemin olduğu ileriye dönük gözlem ve izlem gerektiren bir çalışmada; diyabet tanısı ve öyküsü olmayan 83779 kadında; >800 IU/gün D vitamini ve >1200 mg/gün kalsiyum alanların, <400 IU/gün D vitamini ve <600 mg/gün kalsiyum alanlara oranla diyabet hastalığına yakalanma sıklıklarının daha aşağı seviyelerde bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır (27).

Bununla beraber menapoz sonrası diyabet tanısı bulunmayan 33951 kadının ileriye dönük 7 yıl boyunca izlendikleri bir başka bir çalışmada ise; >400 IU/gün D vitamini ve >1000 mg/gün kalsiyum kullanımıyla diyabet hastalığına yakalanma düzeylerinde azalma meydana gelmediği gösterilmiştir (28).

Tip 2 DM riski bulunan bireylerin de çalışmaya dahil edildiği 3 çalışmada; 16 haftalık süreç boyunca haftada iki gün 2000 IU D3 Vitamini ve kalsiyum, 6 hafta boyunca da on beş günde bir 120.000 IU D3 vitamini ya da 3 yıl boyunca 700 IU/gün D3 vitamini ve 500 mg/gün kalsiyum alımıyla insülin sensitivitesinde ve salgılanmasında artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır (29,30,31).

Bozulmuş glukoz toleransı ya da Tip 2 DM hastalığı meydana geldikten sonra D vitamini verilmesinin faydasının olduğunu göstermeyen çalışmalar da

mevcuttur. Asyalı 28 Tip 2 diyabet hastalığı bulunan kadınlarda; 4 haftalık D vitamini takviyesiyle insülin salınımı, insülin duyarlılığı ve glukoz intoleransında düzelmeye rastlanmamıştır (32).

1,25(OH) D vitamininin 4 gün boyunca 1 mcg/gün olarak verildiği bir diğer çalışmada; D vitamini takviyesiyle diyabet tanılı hastaların glisemik düzeylerinde düzelme olduğuna rastlanmamıştır (33).

Bunun tam tersi olarak D vitamini tedavisi ile insülin direnci ve glikoz dengesinde iyileşme bulunduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin; Tip 2 diyabet tanılı 17 hastaya 30 gün süresince her gün 1332 IU kolekalsiferol verilmesiyle ilk faz insülin cevabında artış ve insülin direncinde iyileşme olduğu sonucuna ulaşılmıştır (34).

Başka bir çalışmada; D vitaminiyle zenginleştirilmiş yoğurdun verildiği 90 Tip 2 DM' li hastaların glisemik indeks seviyelerinde düzelme bulunduğu saptanmıştır (35).

D vitamini, ölüm oranları ve Tip 2 DM ilişkisiyle ilgili olarak 2010 yılında gözlemsel olarak yapılan bir çalışmada, ciddi seviyede D vitamini eksikliğinin bulunduğu tüm hastalıklara ve kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm oranlarıyla anlamlı bir ilişkinin bulunduğu belirlenmiştir (8).

Bu ilişkinin mikroalbuminüri (albümin seviyesinde azalma) ve kardiyovasküler risk faktörlerinden tamamen ayrı olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan aynı yıl içerisinde yapılan bir meta analiz çalışmasında, D vitamininin Tip 2 DM' li hastalardaki kardiyometabolik etkilerinin belirsiz olduğu, D vitamini takviyesinin verilen dozlarda fayda sağlamadığı belirlenmiştir (36).

SONUÇ

Sonuca baktığımızda gerek insan gerekse de hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalara baktığımızda D vitamini yetersizliğiyle Tip 2 DM arasındaki ilişki bulunduğunu bizlere göstermektedir. Bununla beraber D vitamini takviyesiyle alakalı çalışmaların özellikle Tip 2 DM' de net bulguların bulunmadığını ortaya koymaktadır. Yeterli sayıda hastanın olması, tedavinin ne zaman başlayacağı ya da süresinin belirli olması bu duruma olumlu katkı sağlayabilir. Bu sebeplerden dolayı, D Vitamininin uzun süreçteki etkileriyle alakalı; diyabet tanısında daha uzun süreli ve daha fazla katılımcının bulunduğu büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Şeker hastalığının 3500 yıllık ilginç tarihi hikayesi. retrieved Nov. 3, 2021, from '<https://ungo.com.tr/2019/08/seker-hastaliginin-3500-yillik-tarihi-hikayesi/>'
2. Correia LG. President Ernesto Roma Foundation. A History of Diabetes, retrieved Nov. 3, 2021, from '<https://www.diabetes.org/resources/timeline>'
3. World Health Organization. Diabetes, retrieved Nov. 3, 2021, from '<https://www.who.int/healthtopics/diabetes>'
4. International Diabetes Federation. Diabetes now affects one in 10 adults worldwide, retrieved Nov. 8, 2021, from '<https://www.idf.org/news/240:diabetes-now-affects-one-in-10-adults-worldwide.html>'
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-80.
6. TÜİK. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi 2020 Verileri, retrieved Feb 4, 2021 from '<https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=95&locale=tr>'
7. IDF. Diabetes Atlas. 9. Ed., retrieved Nov. 3, 2021, from '<https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html?layout=hcopy>'
8. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü. Dünya Diyabet Günü 2020, retrieved Nov. 3, 2021, from '<https://sggm.saglik.gov.tr/TR-76887/dunya-diyabet-gunu-2020.html>'
9. World Health Organization. Access to Diabetes Care, retrieved Nov. 3, 2021, from '<http://worlddiabetesday.org/about/>'
10. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel M, Gröbler M, Maerz W, Pandis M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect* 2019;8(2): R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
11. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787-94.
12. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53:693-700.
13. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. P Plasma 25- hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; 33:2021-3.
14. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106:963-8.
15. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011; 34:1133-8.

16. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, 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; 27:1107-15.
17. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22:82-92.
18. Billaudel BJ, Delbancut AP, Sutter BC, Faure AG. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D₃-deficient rats. *Steroids* 1993; 58:335-41.
19. Billaudel BJ, Faure AG, Sutter BC. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on isolated islets from vitamin D₃-deprived rats. *Am J Physiol* 1990; 258:643-8.
20. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247-57.
21. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008; 57:183-91.
22. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89:552-72.
23. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:387-96.
24. Kawashima H, Castro A. Effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ on the glucose and calcium metabolism in genetic obese mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1981; 33:155-61.
25. de Souza Santos R, Vianna LM. Effect of cholecalciferol supplementation on blood glucose in an experimental model of type 2 diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats. *Clin Chim Acta* 2005; 358:146-50.
26. Ceylan-Isik A, Hünkâr T, Aşan E, et al. Cod liver oil supplementation improves cardiovascular and metabolic abnormalities in streptozotocin diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 1629-41.
27. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650-6.
28. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31:701-7.
29. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebocontrolled trial of the short-term effect of vitamin D₃ supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009; 26:19-27.
30. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:486-94.

31. 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; 30:980-6.
32. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, et al. Pilot study to evaluate the effect of shortterm improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010; 16:600-8.
33. Orwoll E, Riddle M, Prince M. E Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:1083-7.
34. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57:258-61.
35. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, 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; 93:764-71.
36. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152:307-14.