

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI
(PREDİYABETİK) OLAN HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYİ'NİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet GÜLTEKİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Manisa, 2014

ÖNSÖZ	
İÇİNDEKİLER	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Prediyabet	3
1.1. Tanım ve Tanısı	3
1.2. Prevalans	5
1.3. Patogenez	5
1. 4. Prediyabetin Risk Faktörleri	8
1. 5. Prediyabetin Klinik Önemi	8
1.6. Tedavi	9
1.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi Şekilleri	10
1.6.2. Farmakolojik Tedavi Şekilleri	12
2. Vitamin D	14
2.1. Genel Özellikleri	14
2.2. Sentezi	14
2.3. Metabolizması	15
2.4. Genomik ve Genomik Olmayan Etkileri	15
2.5. Laboratuar Düzeyleri	16
3.Vitamin D ve Prediyabet	17
III. GEREÇ VE YÖNTEM	20
IV. BULGULAR	22
V. TARTIŞMA	33
VI. SONUÇLAR	39
VII. ÖZET	40
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	42
IX. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

APG: Açlık plazma glukozu

PG: Plazma glukozu

KGİ: Kombine glukoz intoleransı

DM: Diabetes Mellitus

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of İnsulin Resistance

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

VKİ: Vücut kitle indeksi

PTH: Paratiroid hormonu

VDR: Vitamin D reseptörü

OR: Odds ratio oranları

GA: Güven aralığı

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımı zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY'a,

Uzmanlık eğitimimde her zaman akademik anlayışıyla yol göstermiş ve eğitimimde önemli katkılar sağlamış olan saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İsmet AYDOĞDU'ya, klinik eğitimim yanı sıra bilgi ve deneyimlerinden, hekimlik anlayışlarından yararlanma olanağı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR, Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT, Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ, Prof. Dr. Timur PIRILDAR, Doç. Dr. Elmas KASAP, Doç. Dr. Gamze GÖKSEL, Yrd. Doç. Dr. Mine MİSKİOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Tahir BURAN ve Yrd. Doç. Dr. Aysun TORAMAN'a,

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese, değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına ve bu yolculuğu birlikte kat ettiğim, sevinç ve üzüntüleri birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet GÜLTEKİN

I. GİRİŞ

Prediyabet, kan şekeri konsantrasyonunun normalden daha yüksek ancak diyabet eşik değerinden daha düşük olması şeklinde tanımlanan, diyabet gelişimi için yüksek riskli bir durumdur. İnsülin direnci ve glukoz değişikliklerinden önce başlayan β -hücresi işlev bozukluğunun varlığı ile ilişkilidir (1). Prediyabetli olgularda tip 2 diyabetlilerdeki gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite gelişme riski artmıştır. Bu nedenle prediyabet erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir (2). Bu olguların yaklaşık %25'i tip 2 diyabete ilerlemekte ve bu oranın yaşlılarda daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (3).

Tip 2 diyabetin ve prediyabetin önlenmesi ve tedavisinde sağlıklı beslenme, kilo kontrolü ve fiziksel aktivite önemli rol oynamasına rağmen değiştirilebilir risk faktörleri daha fazla dikkat çekmektedir (4).

Literatüre baktığımızda yapılan çalışmalarda, tip 2 diyabetin ve metabolik sendromun, D vitamini durumu ile ilişkili olduğu görülmüştür (5,6,7). D vitamini eksikliğinin prediyabet ve tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ve yeterli vitamin D düzeyinin prediyabet ve tip 2 diyabet gelişimini önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (4,8,9). Bunun yanında sağlıklı bireylerde D vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerine bir etkisinin olmadığı, ancak prediyabetli bireylerde diyabete ilerlemesi riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir (10).

D vitamininin kemik sağlığı ötesinde fizyolojik fonksiyonlara sahip olduğu giderek açıklık kazanmaktadır. Reseptörleri kas ve pankreas gibi glukoz metabolizmasının regülasyonunda rol oynayan dokularda eksprese edilmektedir (11). Pankreas adacık hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda normal insülin salınımı için $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D varlığının önemli olduğu gösterilmiştir (12).

Mevcut literatür bilgileri ışığında biz bu vaka-kontrol çalışmasında 1) Prediyabetik hastalarda 25 hidroksivitamin D düzeyini, 2) Vitamin D eksikliğinin veya yetersizliğinin prediyabet gelişimi yönünden etken olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

1.BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI (PREDİYABET)

1.1. Tanım ve Tanısı

Daha önce “Sınırdaki Diyabet” ya da “Latent Diyabet” diye anılan bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG), artık “Prediyabet” olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörüdür.

Bozulmuş açlık glukozu açlık plazma glukozunun normalin üzerinde, diyabet tanı değerinin altında olduğu kişileri tanımlamak için kullanılır. Bozulmuş glukoz toleransı 2. saat plazma glukozunun normalin üzerinde, diyabet tanı değerinin altında olduğu kişileri tanımlamak için kullanılır.

“İzole BAG” oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu (PG) <140 mg/dl olması, “İzole BGT” 2.saat PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması şeklinde tanımlanır. Kombine glukoz intoleransı (KGİ) ise hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.saat PG 140-199 mg/dl arasında olması şeklinde tanımlanır (Tablo 1). Kombine glukoz intoleransı glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (13).

Tablo 1. Diabetes mellitus (DM) ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (13).

	AŞIKAR DM	İZOLE BAG	İZOLE BGT	BAG+BGT (KGİ)	DM RİSKİ YÜKSEK
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.saat PG	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl+Diyabet semptomları				
A1C	≥%6.5				%5.7-6.4

APG: Açlık plazma glukozu

PG: Plazma glukozu

KGİ: Kombine glukoz intoleransı

OGTT'ye Hazırlık ve Testin Yapılması:

OGTT hazırlığı ve testin yapılmasında dikkate alınması gerekli kurallar:

- Testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda (≥150 g/gün) karbonhidrat alınmalı ve mutad fizik aktivite yapılmalıdır.
- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- Testten önceki akşam 30-50 g karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test sırasında sigara içilmesine müsaade edilmez.
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik enfeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.

- Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidroz glukoz veya 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dk içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başlandığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonraki kan örneği alınır.

1.2. Prevalans

Amerikan Diyabet Birliği/Avrupa Diyabet Çalışma Birliği-2006 (ADA/EASD) Prediyabet Değerlendirme Raporu'na göre son yapılan tahminler, 2000 yılı itibarı ile dünyada 171 milyon diyabetli insanın yaşadığı ve bu sayının 2030 yılında 366 milyona ulaşacağı yönündedir (14).

1997-1998 yıllarında Türkiye'de yapılan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'nın (TURDEP-1) sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 olarak bulunmuştur (15). 2010 yılında 26499 kişi ile yapılan TURDEP-2 çalışmasına göre diyabetin %13.7, izole BAG'nin %14.7, izole BGT'nin %7.9, KGI'nin % 8.2 olduğu görülmüştür (16).

Avrupa'da yapılan son çalışmalar, tip 2 diyabetten önce gelen BAG ve BGT'nin giderek arttığına ve özellikle yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. Bozulmuş glukoz toleransının 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda %20-30'a yükselmektedir. BGT veya BAG'si olan kişilerin %60'ında 5 yıl içinde diabetes mellitus gelişebileceği ifade edilmiştir (17). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki son veriler yetişkin popülasyonda BAG'nin prevalansını % 26 ve BGT'nin prevalansını ise % 15 olarak göstermektedir (18).

Gelişmiş toplumlarda BAG prevalansı BGT prevalansının yaklaşık 2 katı olmakla birlikte, BGT yaşlılarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir (19).

1.3. Patogenez

Normal glukoz metabolizması olan bireylerde glukoz stimülasyonu ile pankreastan insülin salgılanması meydana gelir ve fizyolojik olarak

karaciğerde glukoz üretimi baskılanır. Bununla birlikte kas ve yağ dokusu da dahil olmak üzere periferel dokularda glukoz kullanımı artmaktadır.

İnsülin direnci, insülinin normalden daha az yanıt oluşturma durumu olarak tanımlanır. Normal veya yüksek insülin seviyelerine rağmen, hepatik glukoz üretimi yeterince baskılanamamakta ve periferel insülin direnci nedeniyle glukoz kullanımındaki azalma sonucunda plazma glukoz konsantrasyonunda artma meydana gelmektedir. Normal glukoz metabolizması olan olgularla prediyabetik olgular karşılaştırıldığında, prediyabetik bireylerde için önemli ölçüde daha yüksek insülin direnci olduğu görülmüştür (20).

Glukoz metabolizma bozukluğu olmayan bireylerde, insülin direncinin ileride gelişebilecek tip 2 diyabetin önceden tahmin edilmesinde önemli bir rolü vardır. Diyabet olmadığı halde aile öyküsü olanlarda, aile öyküsü olmayanlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon ve insülin direnci saptanmıştır (21).

Tip 2 diyabet gelişim sürecinde erken evrelerden başlayarak insülin direncinin rolü büyüktür. Yapılan çalışmalarda normal glukoz tolerans evresinden bozulmuş glukoz toleransı ve klinik diyabete uzanan süreçte insülin direnci ve β hücre yetmezliğinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (22).

Saad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tip 2 diyabet gelişimi için iki aşamalı bir model ortaya konulmuştur. Buna göre öncelikle genetik ve/veya edinsel faktörlerin etkisiyle insülin direnci gelişmekte ve zamanla insülin ihtiyacını karşılamakta zorlanan beta hücrelerinde yetmezlik gelişmektedir. İnsülin direnci tedavi edilmediği takdirde tip 2 diyabetin geliştiği vurgulanmıştır (22).

İnsülin direncinin normoglisemik evreden başlayarak erken dönemde tespit edilebilen primer patolojilerden biri olması, diyabet gelişim riskinin belirlenmesi, riskli bireylerin taranması ve koruyucu hekimlik açısından konunun önemini arttırmaktadır.

Prediyabet, ikincil hiperinsülinemiye rağmen anormal kan glukoz düzeylerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir (23). Hem izole BAG hem de izole BGT insülin direnciyle

ve insülin sekresyonunda bozukluklarla karakterize edilmekle birlikte bu iki durum arasında bozuklukların yapısında bazı farklılıklar vardır.

BAG'li bireyler hepatik insülin direnci ve erken faz insülin salınım bozukluğu gösterir, fakat göreceli olarak normal iskelet kası insülin sensitivitesine sahiptirler. Erken faz insülin yanıtı azalmakla birlikte, OGTT'de geç faz insülin yanıtı normaldir. Bu nedenle izole BAG'de hepatik insülin direnci ile birlikte erken faz insülin sekresyon bozukluğu, hepatik glukoz üretiminin aşırı derecede artmasına ve açlık plazma glukoz düzeyinin yükselmesine yol açar. Geç faz insülin salgısı normal olduğu ve kas insülin duyarlılığı bozulmadığı için 120. dakika glukoz düzeyi başlangıç rakamlarına döner (19).

BGT'li bireyler kas insülin direnci ile birlikte geç faz insülin salınım bozukluğu gösterir. OGTT'de erken faz insülin yanıtı azalmışsa da esas olarak geç faz insülin yanıtında ileri derecede bozulma vardır. Diğer taraftan izole BGT'de geç faz insülin salgısındaki defekt ile birlikte kas ve kısmen de karaciğer seviyesindeki insülin direnci, glukoz verilmesini takiben uzun süreli hiperglisemiye neden olur. KGI olan kişilerde ise hem hepatik hem de kas insülin direnci söz konusudur (19).

BAG ve BGT bozukluklarının fizyopatolojik açıklamasıyla ilgili birçok yayın mevcuttur. Davies ve arkadaşları, BAG'nin daha çok beta hücresi disfonksiyonu ile BGT'nin ise insülin direnci ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, açlık hiperglisemisi olan kişilerde insülin düzeyi düşük iken BGT olan hastalarda ikinci saatte artmış insülin düzeyleri saptanmıştır (24).

Açlık glikoz homeostazı esas olarak karaciğer ve pankreas beta hücreleri arasındaki geri dönüşüm mekanizmaları ile ilişkili olup, periferik dokulardaki insülin direnciyle daha az ilişkilidir. Bunun aksine postprandial glukoz konsantrasyonu daha çok insülin duyarlı dokulardan glukoz geri alımıyla ilişkilidir. Bu yüzden postprandial glukozu insülin direnci daha çok etkilemektedir (25).

Bu konu ile ilgili değişik sonuçları olan çalışmalar da vardır. Botnia çalışmasında BAG olan hastalarda BGT olanlara göre HOMA-IR

(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) yöntemi ile bakılan insülin direncinin daha fazla olduğu, bunun aksine Weyer ve arkadaşlarının çalışmasında izole BAG olan kişilerde insülin salınımında defekt olduğu, yani beta hücresi disfonksiyonu olduğu vurgulanmıştır (26,27).

1.4. Prediyabetin Risk Faktörleri

Tablo 2. Prediyabet açısından riskli gruplar (3).

- Yaş> 45
- Gestasyonel diyabet öyküsü
- Birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Polikistik over sendromu
- Fiziksel inaktivite
- Stres
- Etnik köken

Risk faktörleri göz önüne alındığında, bunlardan bazılarının değiştirilebilir olduğu dikkati çekmektedir. Bu sebeple prediyabet açısından riskli grup bu konuda bilinçlendirilerek, yakın kontrol ile yaşam tarzlarında değişikliğe gidilmelidir.

1.5. Prediyabetin Klinik Önemi

Prediyabet, gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olmasının yanında metabolik sendromla ilişkilendirilmesi açısından da önem taşımaktadır.

Diyabet gelişimi açısından diyabet önleme programında (29), BGT ve BAG'li veya BAG olmaksızın yalnız BGT'ye sahip olan kişilerde her yıl %10 diyabete ilerleyiş hızı olduğu görülmüştür.

Shaw ve arkadaşlarının BAG ve BGT'li bireylerde yaptıkları 5 yıl süren çalışmada, 607 BGT'li olgunun %35'inde, 266 BAG'li olgunun %38'inde diyabet geliştiği gösterilmiştir (30).

Kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riski açısından normal glukoz toleransına sahip olan kişilerle karşılaştırıldığında, prediyabetli kişiler kardiyovasküler hastalık ve bu nedenle mortalite gelişmesi bakımından yüksek riske sahiptirler (31). Yapılan bir çalışmada, normal glukoz toleranslılarla karşılaştırılan prediyabetli bireylerde, artmış serum trigliserid düzeyleri, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri, hipertansiyonun ve obezitenin daha yaygın olduğu, ancak tip 2 diyabetli olgulardan daha az görüldüğü saptanmıştır (32).

Metabolik sendrom, KVH risk faktörlerinin ve diyabet yatkınlığının bir bireyde toplanması olarak ifade edilir (33). BAG ve BGT'nin, obeziteyi (özellikle abdominal ya da visseral obezite), yüksek trigliserid ve/veya düşük HDL tipi dislipidemi ve hipertansiyonu içeren, metabolik sendromla ilişkili olduğu bilinmektedir. Metabolik sendromlu bireyler, metabolik sendromsuzlarla karşılaştırıldığında, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişmesi bakımından hemen hemen iki kat yüksek riske sahiptirler.

1.6. Tedavi

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde çok önemli risk faktörleri olduğu bilinen BAG ve BGT'ye erken tanı konulup önlemler alınmalıdır. Kardiyovasküler mortalitenin azaltılması ve aşikar diyabetin gelişiminin geciktirilmesi için nonfarmakolojik veya farmakolojik tedaviler erkenden başlanılmalıdır (28).

KGİ varsa nonfarmakolojik tedaviyle beraber farmakolojik tedaviler eklenmelidir (Tablo 3).

Tablo 3. BAG, BGT ya da KGİ (BAG + BGT)'de tedavi önerileri (19).

Popülasyon	Tedavi
BAG veya BGT tanısı alan kişiler	Yaşam tarzı değişimi programı (örneğin %5-10 kilo kaybı ve ~30 dk/gün, orta şiddette fiziksel aktivite)
BAG ve BGT (KGİ) ile birlikte aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birisi bulunan kişiler: < 60 yaş VKİ $\geq$ 35 kg/m ² Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü Hipertrigliseridemi HDL-kolesterol düşüklüğü Hipertansiyon A1C > %6	Yukarıda özetlenen yaşam tarzı değişimi programı ile eş zamanlı olarak Metformin* başlanabilir.

*Metformin 2 x 850 mg.

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi Şekilleri

Yoğun yaşam tarzı değişikliğini (yaklaşık %5-10 kilo kaybı ve günde 30 dakika süreli orta şiddette fiziksel aktivite) içeren nonfarmakolojik tedavinin diyabet gelişmesini geciktirdiği ya da önlediği gösterilmekle beraber, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine ılımlı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Ancak kardiyovasküler hastalıkları azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir (19). Bugün için, yaşam tarzı değişikliği BAG/BGT’de tercih edilecek tedavi yaklaşımıdır.

Bu konuda Finlandiya’da yapılan tip 2 diyabeti önleme çalışmasında hastaların ağırlıklarının %5-10 arasında kaybetmeleri sağlanmıştır. Diyetteki toplam yağ tüketimi günlük enerjinin %30’u, doymuş yağ oranı toplam alınan kaloringin %10’u kadar olacak şekilde ayarlanarak posalı yiyecek alımı arttırılmış ve hastaların günlük en az 30 dakika egzersiz yapması sağlanmıştır. Bu hastalarda tip 2 DM gelişimi %58 oranında azaldığı gösterilmiştir (34).

Diyabet önleme programında (Diabet Prevention Study: DPS) diyabeti olmayan, ancak BAG ve BGT’si olan hastalar randomize olarak plasebo, metformin veya yaşam tarzı modifikasyonuna alınmıştır. Yaşam tarzı modifikasyonu olarak %7 veya daha fazla ağırlık kaybının olması ve en azından haftada 150 dakika fiziksel aktivite yapılması hedeflenmiştir. Ortalama 2.8 yıl izlenen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında diyabet insidansının farmakolojik tedavi grubunda %31, yaşam tarzı değişikliği yapılanlarda %58 azaldığı saptanmıştır. Plasebo ve farmakolojik tedavi grubuna standart yaşam tarzı önerileri yazılı olarak verilmiş ve yıllık kontrollere çağırılmıştır. Yaşam tarzı değişikliği grubu ise çok sıkı kontrol edilmiştir. Hedeflere ulaşmaları konusunda sürekli uyarılar ve eğitimler yapılmıştır. Yaşam tarzı değişikliğinin HbA1c üzerindeki olumlu etkisinin farmakolojik tedavi grubundan daha iyi olduğu saptanmıştır (34).

Bir başka çalışmada BGT olan bireylerin altı yıllık izlem döneminde diyet ve/veya egzersiz ile ilişkili yaşam tarzı değişikliği önerileri ile tip 2 diyabet insidansının azaldığı, ayrıca tek başına diyet veya tek başına egzersizle ilişkili önerilere kıyasla diyet ve egzersiz kombinasyonlarının risk azalmasındaki etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (35). Başarılı yaşam tarzı değişikliği ile insülin duyarlılığının arttığı ve β -hücre fonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir (36).

1.6.2. Farmakolojik Tedavi Şekilleri

Tüm çabalara rağmen yoğunlaştırılmış yaşam tarzı değişikliği, tüm olguların diyabet gelişiminden korunmasını sağlamamıştır. Ayrıca yoğunlaştırılmış yaşam tarzı değişiklikleri, sürekli olarak uygulanabilme açısından bazı problemleri de beraberinde getirmektedir. Aynı zamanda hasta uyumu her zaman problem oluşturmaktadır. Bu nedenle glukoz metabolizma bozukluğu olan diyabet açısından riskli hastalarda diyabetin farmakolojik önleme çalışmalarına gereksinim duyulmuştur (28).

Biguanid türevi olan metformin, diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Metformin'in vücut kitle indeksi ve lipid konsantrasyonları üzerinde yararlı etkileri olmakla birlikte ve minimal gastrointestinal yan etkileri bulunmaktadır. Özellikle karaciğerden glukoz çıkışını azaltarak açlık glukozunda düşme sağlar (1). Knowler ve arkadaşlarının 3234 prediyabetik olgularda yaptıkları bir çalışmada 1082 olguya plasebo, 1073 olguya metformin ve 1079 olguya yaşam tarzı değişikliği verilerek 3 yıl boyunca tip 2 diyabete ilerleme hızı değerlendirilmiş. Diyabet sıklığı plaseboya göre yaşam tarzı müdahale grubunda %58, metformin grubunda %31 daha düşük olduğu saptanmıştır (37).

Tiazolidinedionlar, peroksizom proliferatör aktive reseptör-γ aracılığıyla karaciğer ve periferik insülin duyarlılığını artıran ve insülin salgılanmasını koruyarak etki gösteren ilaçlardır. De Fronzo ve arkadaşları tarafından 602 bozulmuş glukoz toleranslı olguda diyabete ilerleme riskini araştırmak için yapılan çalışmada tip 2 diyabet için yıllık insidans hızları, pioglitazon grubunda %2.1 ve plasebo grubunda %7.6 olarak saptanmıştır. Normal glukoz toleransı dönüşüm oranları ise pioglitazon grubundaki hastaların %48 ve plasebo grubunda %28 olarak saptanmıştır (38).

Alfa glukosidaz inhibitörü olan akarboz ise, proksimal ince barsaktan disakkaritlerin emilimini engeller. Hipoglisemiye yol açmadan postprandiyal

glukoz seviyesini düşürür (1). Akarbozun diyabet gelişimini önlediği ile ilgili en önemli çalışma, STOP-NIDDM (Study to Prevent Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus) çalışmasıdır. Bu çalışmada toplam 1429 bozulmuş glukoz toleranslı olgunun 715'ine akarboz, 714'üne plasebo verilmiş. 39 ay sonunda akarboz grubunda %32 oranında tip 2 diyabet gelişirken, plasebo grubunda %42 oranında tip 2 diyabet gelişimi saptanmıştır. Akarbozun gastrointestinal yan etkileri sebebiyle hastaların %25'i çalışmayı bırakmıştır. Bu çalışmada akarbozun tip 2 diyabete ilerleme riskini %25 azalttığı gösterilmiştir (39).

Glukagon like peptid analogları olan eksanatid ve liraglutid hem obez hastalarda kilo kaybı sağladığı hem de prediyabetik sınırdaki kan glukoz seviyelerini 1-2 yıl süre zarfında normoglisemik sınırlara çektiği gösterilmiştir (1). Rosenstock'un yaptığı çalışmada 24 hafta boyunca 73 obez olguya eksanatid, 79 obez olguya yaşam tarzı değişikliği verilerek kilo kaybına etkisi araştırılmıştır. Eksanatid grubunda 5.1 ± 0.5 kg, yaşam tarzı değişikliği verilen grupta 1.6 ± 0.5 kg kaybı olduğunu saptanmıştır (40).

Obezite tedavisinde kullanılan orlistatin tip 2 diyabet gelişimini azaltmasıyla ilgili XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) çalışmasında 3305 olguda plasebo grubuna göre diyabet gelişim oranının %9'dan %6'ya indiği ortaya konulmuştur. Orlistat verilen obez kişilerde diyabet gelişme riskinde %37 azalma bildirilmiştir (41).

2. VİTAMİN D

2.1. Genel Özellikleri

Aktif formu 1,25 (OH)₂ olan vitamin D kalsiyum, fosfor homeostazı, kemik mineralizasyonu ve iskelet gelişiminde temel rol oynayan steroid yapıda bir hormondur. Bu etkiler klasik etkileri olup, eksikliği çocuklarda rikets, yetişkinlerde ise osteomalaziye neden olur (42). Bu klasik etkileri dışındaki nonklasik etkiler ise, hormon sekresyonunun regülasyonu, immün fonksiyon regülasyonu, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının regülasyonu şeklinde sınıflandırılabilir (43).

2.2. Vitamin D Sentezi

Vitamin D'nin başlıca iki kaynağı deride sentezlenmesi ve gıdalar ile alımıdır. Vitamin D deride güneş ışığı yardımıyla 7-dehidrokolesterolün kolekalsiferole dönüşmesi ile oluşmaktadır. Kolekalsiferol karaciğerde hidroksile edilerek 25(OH) vitamin D'ye çevrilir. 25(OH) vitamin D (kalsidiol) ise böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile proksimal renal tübül epitel hücrelerinde 1,25 dihidroksi vitamin D'ye ve 24 alfa hidroksilaz enzimi ile 24,25 hidroksi vitamin D'ye çevrilir. Bu hidroksilasyon aşamalarının hepsi P450 bağımlı steroid hidroksilazla katalizlenir.

Vitamin D oluşumu parathormon (PTH) kontrolü altındadır. PTH ise vücuttaki kalsiyum ve fosfor miktarından etkilenir. Genellikle dolaşımdaki 25(OH) vitamin D miktarı vücut vitamin D düzeyini belirlemede marker olarak kullanılır. Çünkü 25(OH) vitamin D klirensi 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye göre daha yavaştır. Yarı ömrü 12-15 gündür (44).

2.3. Vitamin D Metabolizması

1,25 (OH)₂ vitamin D (kalsitriol) biyolojik olarak en aktif vitamin D derivativesidir. Barsaklarda kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Kemik remodellinginde osteoklast olgunlaşmasını artırır. Kemikte kalsiyum depolanmasını sağlar ve parathormon salgılanmasını baskılar. Daha düşük parathormon düzeylerinin miyokard infarktüsü, inme ve hipertansiyon riskini azalttığı öne sürülmüştür (45). Fujita tarafından öne sürülen “kalsiyum paradoksu” savında vitamin D eksikliği ya da hipokalseminin parathormon düzeyini arttırdığı ve bunun sonucu hücre içi kalsiyum düzeyinin artması ve hücre işlevinin bozulmasına yol açan bir dizi olayı tetiklediği, diyabet, nörolojik hastalıklar, malignensi ve dejeneratif eklem hastalığı gibi birçok hastalığın mekanizmasında rol alabileceği belirtilmiştir (46).

2.4. Kalsitriolün Genomik ve Genomik Olmayan Etkileri

1,25(OH)₂D₃'nin birçok biyolojik aktivitesini yerine getirmesi için afinitesi yüksek bir reseptöre ihtiyacı vardır. Vitamin D reseptörü de (VDR) diğer steroid reseptör ailesinin üyeleri gibi ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörleridir (47).

VDR'ünün ligand bağlayıcı kısmı karboksi terminaline yakın yerde bulunur. Bu bölüm 1,25(OH)₂D₃'ü, 24,25(OH)₂D₃'e göre 100 kat daha kuvvetle bağlar. Ligand bağlandıktan sonra VDR, özel ortaklığının olduğu protein partneri olan retinoid asit X reseptörü (RXR) etkileşimi ile heterodimerize olur. VDR'ünün DNA bağlayıcı kısmında (DBD) özelleşmiş çinko parmakçıklar bulunur. Bunlar vitamin D responsive elements (VDRE) denilen spesifik DNA sekanslarına bağlanırlar (48). Ardından VDR ile interaksiyona giren nükleer proteinler transkripsiyon başlatıcı kompleksine giderek gereken genlerin transkripsiyonunu süprese ederler ya da artırırılar.

Kalsitriol VDR'e bağlanması ile VDR fosforile olur ve RXR ile etkileşime girerek heterodimerize olur. Bu heterodimerize yapıların gen ekspresyonunu

düzenlemeleri, VDR ile interaksyona giren proteinler ve steroid reseptör koaktivatörleri ile iletişime girmelerine dayanır. Vitamin D reseptörü sadece gen transkripsiyonunu artırmaz, PTH, PTHrP gibi bazı hormonları kodlayan genlerin transkripsiyonunu azaltır (48).

Genomik etkilerinin yanında, kalsitriol diğer hormonlar gibi genomik olmayan etkiler de gösterir. Kalsitriol hücre içi depolardan Ca salınımını, adenilat siklaz, fosfolipaz C, protein kinaz C, D, mitojen aktive protein (MAP) ve rapidly growing fibrosarcoma (Raf) kinaz yollarını düzenler. Bu aktiviteler keratinositler, enterositler, kas hücreleri, osteoblastlar, kondrositler gibi birçok hücrede bulunur. Kalsitriolün bu etkilerini sadece VDR aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir. Ancak son dönemde 1α -25 hidroksi-membrane associated rapid response binding (MARRS) adı verilen bir proteinin de bu etkilerden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (49).

2.5. Vitamin D'nin Laboratuvar Düzeyleri

25 (OH) Vitamin D'nin 20 ng/ml (50 nmol/L)'nin altı değerleri Vitamin D eksikliği olarak tanımlanmıştır. Vitamin D düzeyinin 30 ng/ml altı değerler ise Vitamin D yetmezliği, 30-65 ng/ml olması ise yeterli ve güvenilir olarak tanımlanır. Vitamin D'nin 150 ng/ml düzeyinden yüksek düzeyinde ise toksik etkiler görülmeye başlar (Tablo 4) (50-51).

Tablo 4. Vitamin D Eksikliğinin Sınıflandırılması (51)

Serum 25(OH) Vitamin D Düzeyi	Tanımlama
<20 ng/ml (50 nmol/L)	Vitamin D Eksikliği
20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)	Vitamin D Yetmezliği
>30 ng/ml (>75 nmol/L)	Yeterli Vitamin D Düzeyi

3. Vitamin D ve Prediyabet

Son yıllarda ortaya konulan çalışmaların sonuçları vitamin D eksikliğinin glukoz regülasyonu bozukluğuyla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (52). Diyabeti olmayan erkeklerde vitamin D düzeylerinin insülin duyarlılığı ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (53). İnsülin direnci ve vitamin D eksikliği olan kadınlarda replasman yapılması insülin duyarlılığını artırmış, fakat insülin sekresyonunda değişikliğe yol açmamıştır (54). Ancak bir başka araştırmada vitamin D replasmanının tip 2 diyabet hastalarında insülin sekresyonunu artırdığı bulunmuştur (55).

Yüksek vitamin D düzeyinin, yaşam tarzı değişiklikleriyle müdahaleleri (diyet değişiklikleri, artmış fiziksel aktivite ve kilo kaybı) birlikte diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir (56).

Hem hayvan hem insan çalışmalarında D vitamini eksikliğinin insülin sentezi ve salgılanmasını etkilediği doğrulanmıştır. Hayvan modellerinin incelendiği, Norman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, D vitamini eksikliğinin ratlarda pankreatik adacık insülin salgılanmasını inhibe ettiği bulunmuş ve D vitamini eksikliği olan ratlarda D vitamini düzeyi normal olanlarla karşılaştırıldığında insülin salgılanmasında azalma tespit edilmiştir. Bu çalışma ile D vitamini takviyesi ile insülin sentez yeteneğinin geri kazanılabileceği gösterilmiştir (57).

2013 yılında Çin’de yayınlanan tip 2 diyabetli 180 hasta, prediyabetli 178 hasta ve normal glukoz metabolizması olan 160 olguda D vitamini düzeyini değerlendiren çalışmada, D vitaminin prediyabetik ve diyabetik bireylerde normallere göre anlamlı ölçüde düşük çıktığı gösterilmiştir (Tablo 5) (8).

Tablo 5. Tip 2 Diyabet, BAG/BGT hastalarının ve kontrol grubunun klinik parametreler ve biyokimyasal göstergeleri (8)

	Kontrol	BAG/BGT	Tip 2 Diyabet
Hasta sayısı	180	178	160
Yaş	52.80	53.43	53.05
VKİ (kg/m ²)	23.84	24.72	24.79
Serum 25OH-D (ng/ml)	18.81	12.28	10.65

Deleskog ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek serum 25(OH) vitamin D düzeyinin prediyabetik bireylerde tip 2 diyabete ilerleme riskini azalttığı gösterilmiştir (58).

Gupta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, D vitamini eksikliği prediyabet ve prehipertansiyon ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmıştır (59).

Santos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada obez Wister sıçanlarında (klasik tip 2 diyabet hayvan modeli) D vitamini takviyesinin insülin salgısını artırdığı ve buna bağlı olarak kan glukoz konsantrasyonunu azaltılabileceği gösterilmiştir (60).

Palomer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da D vitamini eksikliğin glukoz intoleransına yatkınlık yaratabileceğini ve D vitamini eksikliği olan tip 2 diyabetlilerde D vitamini takviyesinin insülin salgısını arttırdığı gösterilmiştir (61).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği daha erken ve agresif diyabet başlangıcı ile sonuçlanmıştır. Neden olarak immun fonksiyonlardaki anormallikler ve kalsitriol replasmanı ile geri dönen bozulmuş glukoz aracılı insülin sekresyonu öne sürülmüştür (62).

1,25(OH)₂D₃, kalbindin ekspresyonunun VDR aracılığıyla düzenlenmesiyle adacık hücrelerinde kalsiyum içeriğini artırarak insülin salınımını etkilemektedir (63). 1,25(OH)₂D₃ eksikliğinin olduğu kronik böbrek hastalığında, pankreatik β hücrelerinin glukoza insülin yanıtı bozulmuştur. Ayrıca kalsitriol replasmanı yapılması, serum kalsiyum ve PTH seviyesinden bağımsız olarak anormal insülin sekresyonunu düzenler. Pankreas hücrelerinde 1 α -hidroksilaz aktivitesinin bulunması insülin sekresyonunun 1,25(OH)₂D₃ tarafından otokrin olarak düzenlendiği ihtimalini kuvvetlendirmektedir (64).

Pankreatik hücrelerde bulunan VDR ve calbindin-D28k (65-66), farelerde yapılan çalışmalarda hücre içi kalsiyum regülasyonu ile insülin salınımında yol oynadığı gösterilmiştir (67). Ayrıca calbindin-D28k tarafından korunan kalsiyum pankreatik beta hücrelerini destrüksiyona karşı korumaktadır (68). Yapılan vaka kontrol ve gözlemsel çalışmalar vitamin D eksikliğinin tip 2 diyabet gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir (69).

Plazma PTH düzeylerinin insülin direnci ve glukoz toleransı ile pozitif olarak korele olduğu gösterilmiştir (70). Bu konuda düşünülecek diğer mekanizmalar vitamin D etkisi ile insülin sekresyonunda iyileşme ve işlevinin düzenlenmesidir.

Deneyssel çalışmalarda kan glukozuna cevap olarak insülin sekresyonunun vitamin D eksikliği olan grupta bozulduğu ve bu durumun da 1,25(OH)₂D₃ ile düzeltilebileceği gösterilmiştir (62,71). Vitamin D aracılığı ile insülin sekresyonunda iyileşme pankreas adacık hücrelerinde kalsiyum tutulumunda artıştan kaynaklanabileceği ve vitamin D eksikliği ile bozulmuş insülin sekresyonunu onardığı düşünülmektedir (62,72).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 85 izole BAG, 50 izole BGT, 85 kombine BAG ve BGT tanısı olmak üzere toplam 220 hasta ve yaş, cins, VKİ uyumlu 80 normoglisemik sağlıklı kişi dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu herhangi bir nedenle başvuran ve 75 gr OGTT sonucu normal çıkan olgulardan oluşturuldu. Çalışma Şubat 2012-Ağustos 2014 tarihleri arasında yapıldı.

Metabolik parametreleri etkileyebilecek aşağıdaki durumları içeren hastalar çalışmaya alınmadı.

- Tip 1 ve tip 2 diyabet,
- Vitamin D düzeyini etkileyecek hastalık varlığı,
- Vitamin D düzeyini etkileyecek ilaç kullanımı öyküsü,
- Vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olan olgular.

Olguların ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Boy, kilo, yaşı, bel çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²) hesaplanarak kaydedildi.

Olgulardan alınan ve -80 derecede saklanan kan örneklerinden 25-hidroksi vitamin D, kalsiyum, fosfor, albumin ve paratiroid hormonu (PTH) düzeyleri çalışıldı.

25-hidroksi vitamin D düzeyi, daha önce yayınlanmış olan kriterlere göre yeterli vitamin D düzeyi >30 ng/ml, vitamin D yetersizliği 20-30 ng/ml, vitamin D eksikliği <20 ng/ml olarak kategorize edildi (48).

3.1. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

3.1.1. 25-hidroksi vitamin D

Vitamin D düzeyleri plazmada elektrokemilüminesans yöntemle orijinal ticari kitlerle (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) otoanalizörde (Roche Cobas Hitachi e411, Mannheim, Almanya) analiz edildi.

3.1.2. Paratiroid Hormonu

Serum örneklerinden parathormon düzeyleri analizörde (Siemens Ceantaur XP, İrlanda) cihazında kemilüminesans immünoassay analiz yöntemi ile orijinal kitlerle analiz edildi.

3.1.3. Diğer Parametreler

Serum kalsiyum, fosfor, albumin düzeyleri end point kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

3.2. İstatiksel Analiz

Tüm istatiksel analizler “SPSS 15.0” ile yapıldı. Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, kombine bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı ve kontrol grubuna ait sosyodemografik özellikler, antropometrik ölçümler ve laboratuvar parametrelerinin ortalamaları arasındaki fark Ki-Kare, Anova testi ve Post-hoc Tukey testi ile analiz edildi. Bağımsız değişkenler ve laboratuvar parametrelerin ortalama konsantrasyonlarındaki farklılıklar Anova testi ile analiz edildi. 25OH vitamin D ile paratiroid hormonu, kalsiyum, VKİ, boy, kilo, yaş, bel çevresi arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya bozulmuş açlık glukozlu 85 (Grup 1), bozulmuş glukoz toleranslı 50 (Grup 2), kombine bozulmuş açlık glukozlu ve bozulmuş glukoz toleranslı 85 (Grup 3) hasta, kontrol grubu olarak sağlıklı 80 kişi (Grup 4) olmak üzere toplam 300 kişi dahil edildi. Dört grubun demografik ve antropometrik değerlerinin ortalamaları Tablo 6'da verildi.

Post-hoc karşılaştırma için kullanılan Tukey analiziyle gruplar değerlendirildiğinde;

Yaş için kontrol grubuyla BAG ($p<0.219$), BGT ($p<0.107$) ve BAG+BGT ($p<0.303$) arasında,

Boy için kontrol grubuyla BAG ($p<0.951$), BGT ($p<0.999$) ve BAG+BGT ($p<0.428$) arasında,

Kilo için kontrol grubuyla BAG ($p<0.149$), BGT ($p<0.793$) ve BAG+BGT ($p<0.970$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

VKİ için kontrol grubuyla BGT ($p<0.601$) ve BAG+BGT ($p<0.259$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, kontrol grubuyla BAG ($p<0.035$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Bel çevresi için kontrol grubuyla BAG+BGT ($p<0.353$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, kontrol grubuyla BAG ($p<0.001$) ve BGT ($p<0.033$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı.

Yaş, boy, kilo, VKİ ve bel çevresi için BAG, BGT, BAG+BGT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 6. BAG, BGT, BAG+BGT ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik özelliklerinin ortalamaları

Parametreler	BAG Grup 1 n=85 (a)	BGT Grup 2 n=50 (b)	BAG+BGT Grup 3 n=85 (c)	Kontrol Grup 4 n=80 (d)	p*	İstatistiksel sıralama**
	Ortalama ±SD	Ortalama ±SD	Ortalama ±SD	Ortalama ±SD		
Yaş (yıl)	49.69±10.03	50.92±15.31	49.37±9.99	46.33±10.51	0.096	a=b=c=d
Boy (cm)	166.54±5.91	166.88±6.23	165.60±5.84	167.05±6.57	0.448	a=b=c=d
Vücut Ağırlığı (kg)	73.67±7.22	72.50±6.80	71.81±6.78	71.31±7.59	0.167	a=b=c=d
VKI (kg/ m ²)	26.54±2.09	26.04±2.17	26.18±2.056	25.55±2.36	0.035	d<a=b=c
Bel Çevresi (cm)	85.10±6.25	84.32±8.02	82.69±5.79	80.92±7.76	0.001	d<a=b=c

***Anova testi**

****Post Hoc Tukey testi**

Çalışma ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri ortalaması Tablo 7’da verildi.

Post-hoc karşılaştırma için kullanılan Tukey analiziyle parametreler değerlendirildiğinde

25(OH) vitamin D için kontrol grubu (16.63±9.78 ng/ml) ile BGT (11.69±6.48 ng/ml) (p<0.007), BAG+BGT (13.22±7.24 ng/ml) (p<0.047) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış olup, kontrol grubu ile BAG (13.90±8.89 ng/ml) (p<0.158) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. 25(OH) vitamin D açısından BAG, BGT, BAG+BGT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Kalsiyum için kontrol grubu (8.15±0.52 mg/dl) ile BAG (8.53±0.56 mg/dl) (p<0.001), BAG+BGT (8.46±0.54 mg/dl) (p<0.009) arasında istatistiksel

açından anlamlı fark saptanmış olup, kontrol grubu ile BGT (8.25 ± 0.91 mg/dl) ($p < 0.805$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Kalsiyum açısından BAG, BGT, BAG+BGT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Fosfor için kontrol grubu (3.45 ± 0.63 mg/dl) ile BAG (3.50 ± 0.59 mg/dl) ($p < 0.964$), BGT (3.35 ± 0.83 mg/dl) ($p < 0.785$), BAG+BGT (3.43 ± 0.54 mg/dl) ($p < 0.993$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Fosfor açısından BAG, BGT, BAG+BGT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Albumin için kontrol grubu (4.01 ± 0.25 g/dl) ile, BGT (3.92 ± 0.49 g/dl) ($p < 0.538$), arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış olup, kontrol grubuyla BAG (4.17 ± 0.35 g/dl) ($p < 0.018$) ve BAG+BGT (4.20 ± 0.32 g/dl) ($p < 0.003$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Albumin açısından BAG (4.17 ± 0.35 g/dl) ile BGT (3.92 ± 0.49 g/dl) arasında ($p < 0.001$), BGT (3.92 ± 0.49 g/dl) ile BAG+BGT (4.20 ± 0.32 g/dl) arasında ($p < 0.000$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Paratiroid hormonu için kontrol grubu (52.35 ± 76.88 mg/dl) ile BAG (59.57 ± 34.08 mg/dl) ($p < 0.772$), BGT (62.56 ± 41.93 mg/dl) ($p < 0.645$), BAG+BGT (48.28 ± 21.49 mg/dl) ($p < 0.950$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Parathormon açısından BAG, BGT, BAG+BGT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 7. BAG, BGT, BAG+BGT ve kontrol gruplarının laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri

Parametreler	BAG Grup 1 (a)	BGT Grup 2 (b)	BAG+BGT Grup 3 (c)	Kontrol Grup 4 (d)	p*	İstatistiksel sıralama**
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD		
25(OH) Vitamin D (ng/ml)	13.90±8.89	11.69±6.48	13.22±7.24	16.63±9.78	0.007	d>a=b=c
Kalsiyum (mg/dl)	8.53±0.56	8.25±0.91	8.46±0.54	8.15±0.52	0.000	d<a=b=c
Fosfor (mg/dl)	3.50±0.59	3.35±0.83	3.43±0.54	3.45±0.63	0.587	a=b=c=d
Albumin (g/dl)	4.17±0.35	3.92±0.49	4.20±0.32	4.01±0.25	0.000	b<a=c=d
Parathormon (pg/dl)	59.57±34.08	62.56±41.93	48.28±21.49	52.35±76.88	0.281	a=b=c=d

* Anova testi

**Post Hoc Tukey testi

Çalışma ve kontrol gruplarının 25OH vitamin D düzeylerinin kategorilere göre prevalansları Tablo 8’de verildi. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8. BAG, BGT, BAG+BGT ve kontrol gruplarında 25OH vitamin D düzeyinin kategorilere göre prevalansları

25OH vitamin D ng/ml	BAG n=85	BGT n=50	BAG+BGT n=85	NORMAL n=80	p*
	%	%	%	%	
≥30	4.8	2	4.8	10	0.331
20-20.99	15.2	12	12.9	20	
<20	80	86	82.3	70	

***Ki-Kare testi**

25-OH vitamin D ile parathormon arasında Pearson korrelasyon testi ile analiz yapıldığında negatif ilişki bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($r=-0.249$, $p=0.000$) (Tablo 9).

25-OH vitamin D ile kalsiyum arasında Pearson korrelasyon testi ile analiz yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif ilişki saptandı ($r=0.051$, $p=0.377$).

Tablo 9. 25-OH vitamin D ile parathormon ve kalsiyum arasında Pearson korrelasyon testi

25-OH vitamin D		Parathormon	Kalsiyum
	Pearson korrelasyon	-0.249	0.051
	p	0.000	0.377

25-OH vitamin D ile VKİ arasında pearson korrelasyon testi ile analiz yapıldığında negatif ilişki bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($r=-0.078$, $p=0.181$) (Tablo 10).

25-OH vitamin D ile boy arasında Pearson korrelasyon testi ile analiz yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif ilişki saptandı ($r=0.200$, $p=0.001$).

25-OH vitamin D ile yaş, kilo, bel çevresi arasında Pearson korrelasyon testi ile analiz yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.075$ $p=0.194$, $r=0.082$ $p=0.158$, $r=0.008$ $p=0.887$).

Tablo 10. 25-OH vitamin D ile yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi arasında pearson korelasyon testi

25-OH vitamin D		Yaş	Boy	Kilo	BKİ	Bel çevresi
	Pearson korelasyon	0.075	0.200	0.082	-0.078	0.008
	p	0.194	0.001	0.158	0.181	0.887

25OH vitamin D yetersizliği ve eksikliğinin BAG, BGT ve BAG+BGT gelişimi riski arasındaki ilişki Tablo 11’de verilmiştir. 25OH vitamin D yetersizliği ve eksikliğinin prediyabet gelişimi riskini (OR) arttırdığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Tablo 11. 25OH vitamin D kategorilerine göre BAG, BGT ve BAG+BGT Odds ratio oranları (OR) ve %95 Güven Aralıkları (GA).

25OH vitamin D (ng/ml)	OR (%95 GA)		
	BAG riski	BGT riski	BAG+BGT riski
≥30 (Normal)	1.00 (Referans)	1.00 (Referans)	1.00 (Referans)
20-29.99 (Vitamin D Yetersizliği)	1.62 (0.39-6.62) p=0.497	3 (0.30-29.35) p=0.329	1.37 (0.33-5.71) p=0.661
<20 (Vitamin D Eksikliği)	2.35 (0.67-8.24) p=0.169	6 (0.72-49.83) p=0.063	2.46 (0.70-8.60) p=0.147

25OH vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalarla 20 ng/ml ve üzerinde olan hastalarda BAG, BGT ve BAG+BGT gelişme riski arasındaki ilişki Tablo 12'de verilmiştir. 25OH vitamin D düzeyinin <20 ng/ml olması, 20 ng/ml ve üzerinde olanlarla kıyaslandığında BGT görülme olasılığının 2.57 kat (%95 GA, 1.01-6.53, p=0.043) daha fazla olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 12. 25OH vitamin D kategorilerine göre BAG, BGT ve BAG+BGT Odds ratio oranları (OR) ve %95 Güven Aralıkları (GA).

25OH vitamin D (ng/ml)	OR (%95 GA)		
	BAG riski	BGT riski	BAG+BGT riski
≥20	1.00 (Referans)	1.00 (Referans)	1.00 (Referans)
<20 (Vitamin D Eksikliği)	1.68 (0.82-3.45) p=0.149	2.57 (1.01-6.53) p=0.043	1.97 (0.94-6.53) p=0.068

25OH vitamin D düzeyi 30 ng/ml'nin altında olan hastalarla 30 ng/ml ve üzerinde olan hastalarda BAG, BGT ve BAG+BGT gelişme riski arasındaki ilişki Tablo 13'de verilmiştir. 25OH vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerinde olması ile 30 ng/ml'nin altında olması prediyabet gelişimi riskini (OR) arttırdığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Tablo 13. 25OH vitamin D kategorilerine göre BAG, BGT ve BAG+BGT Odds ratio oranları (OR) ve %95 Güven Aralıkları (GA).

25OH vitamin D (ng/ml)	OR (%95 GA)		
	BAG riski	BGT riski	BAG+BGT riski
≥30	1.00 (Referans)	1.00 (Referans)	1.00 (Referans)
<30	0.39 (1.13-1.39) p=0.149	1.12 (0.24-4.75) p=0.872	2.91 (0.30-27.7) p=0.352

25OH vitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan hastalarla 10 ng/ml ve üzerinde olan hastalarda BAG, BGT ve BAG+BGT gelişme riski arasındaki ilişki Tablo 14'de verilmiştir. 25OH vitamin D düzeyinin 10 ng/ml ve üzerinde olması ile 10 ng/ml' nin altında olması prediyabet gelişimi riskini (OR) arttırdığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Tablo 14. 25OH vitamin D kategorilerine göre BAG, BGT ve BAG+BGT Odds ratio oranları (OR) ve %95 Güven Aralıkları (GA).

25OH vitamin D (ng/ml)	OR (%95 GA)		
	BAG riski	BGT riski	BAG+BGT riski
≥10	1.00 (Referans)	1.00 (Referans)	1.00 (Referans)
<10	0.57 (0.29-1.12) p=0.104	1.02 (0.54-1.93) p=0.929	1.57 (0.77-3.31) p=0.214

V. TARTIŞMA

Vitamin D geçmişte sadece kas iskelet hastalıkları, mineral metabolizması için önemli bir vitamin olarak bilinirken, günümüzde vitamin D'nin birçok hastalık patogenezinde rol oynadığı ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte önemli bir mortalite nedeni olan metabolik sendromun bileşenlerinde de vitamin D ile ilgili birçok çalışmada bulunması ve hatta gerek prediyabet ve gerekse diyabet hastalığı ile ilişkilerin ortaya çıkması vitamin D'nin daha çok araştırılması gereken bir hormon olduğunu düşündürmektedir. Gelecekte bugünkü kullanım endikasyonlarından çok daha geniş endikasyonlara sahip bir ilaç olabileceğini ya da metabolik sendrom, prediyabet ve diyabet oluşumunu engelleme açısından koruyucu yaşam tarzının güneşlenme, daha çok balık ve süt ürünleri gibi D vitamininden zengin besinlerin tüketme tarzında yeni bir boyuta bürüneceğinin işareti olabilir. Bu bağlamda biz de çalışmamızda prediyabetik hastalarda vitamin D düzeyi ve vitamin D düzeyi ile prediyabet arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışma popülasyonunun (n=300) %5.7'sinde vitamin D düzeyi yeterli bulunurken, vitamin D yetersizliği %15.5, vitamin D eksikliği ise %78.8 oranında saptandı. Bu sonuçları çalışmamıza dahil edilen popülasyonun yaşadığı Manisa ilinde Hekimsoy ve arkadaşları tarafından yapılan (73) kesitsel çalışmayla kıyasladığımızda (n=391, vitamin D eksikliği prevalansı %74.9) benzer sonuçlar olduğu görüldü. BGT ve BAG+BGT tanısı alan hastalarla kontrol grubundaki ortalama vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulundu (sırasıyla BGT 11.69±6.48 ng/ml'ye karşılık kontrol grubu 16.63±9.78 ng/ml $p<0.007$, BAG+BGT 13.22±7.24 ng/ml'ye karşılık kontrol grubu 16.63±9.78 ng/ml $p<0.047$). BAG ile kontrol grubu (13.90±8.89 ng/ml'ye karşılık kontrol grubu 16.63±9.78 ng/ml $p<0.158$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. BAG, BGT, BAG+BGT grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda hem

sağlıklı bireylerde hem de prediyabetli hastalarda 25OH vitamin D düzeyi düşük bulundu. Tüm gruplarda 25OH vitamin D seviyesinin düşük bulunması bölgemizde daha önce yapılan çalışma (73) ile uyumlu bulunmuştur.

İnsülin duyarlılığında azalma, pankreas beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve sistemik inflamasyon glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişmesine neden olmaktadır. Vitamin D'nin bu mekanizmaları etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da düşük vitamin D düzeyi ile tip 2 diyabet gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır (74,75).

Gerek BGT, gerekse BAG'nin diyabet gelişimi için yüksek risk taşıması yanında kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ayrıca son zamanlarda metabolik sendromla ilişkilendirilmeleri de bildirilmektedir. Prediyabetik vakalara erken dönemde müdahale etmekle diyabet ve komplikasyonları önlenabilmektedir. Tip 2 diyabetteki gibi, prediyabetin patogenezi ikincil hiperinsülinemiye rağmen anormal kan glukoz düzeylerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir (23).

Pittas ve arkadaşlarının kadınlarda yaptığı çalışmada yeni tanı tip 2 diyabetli (n=608) hastalarda vitamin D düzeyi kontrol grubuna (n=559) göre düşük bulunmuş ve 2 yıl boyunca yapılan izlemde tip 2 diyabet gelişme riskinin D vitamini düzeyi normal olanlarda düşük olanlara göre 0.52 (95% GA, 0.33-0.83, p=0.008) kat arttığı bulunmuştur (76).

Avustralya'da yapılan başka bir çalışmada ise başlangıçta diyabetik olmayan 5200 vaka 5 yıl izlenmiş ve diyabet gelişen 199 hastanın vitamin D düzeyinin gelişmeyenlere göre düşük olduğu saptanmıştır (77). Bu bulguların tersine Norveç'te katılımcıların 11 yıl izlendiği bir çalışmada D vitamini düzeyleri ile tip 2 diyabet arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (78). Tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının önlenmesinde ve tedavisinde vitamin D'nin yeri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Pittas ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada diyabet öyküsü bulunmayan 83779 kadının 20 yıllık izlemi sonucunda; >800 IU/gün Vitamin D ve >1200 mg/gün kalsiyum alanların, <400 IU/gün Vitamin D ve <600 mg/gün kalsiyum alanlara göre diyabet insidansının 0.67 (95% GA, 0,49-0,90) kat daha düşük olduğu görülmüştür (79).

Pittas ve arkadaşlarının 92 prediyabet, 222 normal glukoz metabolizmasına sahip toplam 314 yetişkinde yaptıkları başka bir çalışmada 3 yıl boyunca günlük 500 mg kalsiyum ve 700 IU vitamin D3 veya plasebo verilerek açlık plazma glukozu ve insülin direnci değerlendirilmiştir. Normal glukoz metabolizmasına sahip 222 olgunun 114'üne plasebo, 108'ine günlük 500 mg kalsiyum ve 700 IU vitamin D3, prediyabet olan 92 olgunun 47'sine plasebo, 45'ine günlük 500 mg kalsiyum ve 700 IU vitamin D3 verilmiştir. Normal glukoz metabolizmasına sahip olan grupta, iki tedavi kolu arasında açlık plazma glukozu ve insülin duyarlılığında fark olmadığı görülmüştür. Prediyabet grubunda ise günlük 500 mg kalsiyum ve 700 IU vitamin D3 alanlarda plasebo grubuna göre açlık plazma glukozunda (sırasıyla 0.4 mg/dl'ye karşılık 6.1 mg/dl, $p=0.042$) ve insülin direncinde (sırasıyla 0.05'e karşılık 0.91, $p=0.031$) daha düşük artış saptanmış olup, prediyabetli hastalarda D vitamini ve kalsiyum takviyesinin glisemi düzeylerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (80).

Nikooyeh ve arkadaşlarının 90 diyabetli hastada yaptıkları vitamin D tedavisi ile glukoz homeostazında ve insülin direncinde düzelme sağlandığını gösteren bir diğer çalışmada 12 hafta boyunca bir gruba ($n=30$) 150 mg Ca/250 ml içeren sadece yoğurt, bir gruba ($n=30$) D vitamini+kalsiyum takviyeli yoğurt (500 IU vitamin D3 ve 150 mg Ca/250 ml), diğer bir gruba ($n=30$) D vitamini+daha fazla kalsiyum takviyeli yoğurt (500 IU D3 vitamini ve 250 mg Ca/250 ml) verilerek tip 2 diyabetli hastaların glisemi düzeylerinde iyileşme gösterilmiştir (81).

Bunun tersine tip 2 diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı geliştikten sonra vitamin D verilmesinin yararı bazı çalışmalarda gösterilememiştir. Asya kökenli 28 tip 2 diyabetik kadın hastada 4 haftalık vitamin D replasmanı ile insülin sekresyonu, insülin sensitivitesi ve glukoz intoleransında düzelme görülmemiştir (82).

Literatür prediyabetli bireylerde vitamin D eksikliğinin prediyabetle ilişkisini gösteren veriler açısından gözden geçirildiğinde, Guo ve arkadaşları tarafından serum 25-hidroksi vitamin D düzeyi ile glukoz metabolizması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 25-hidroksi vitamin D düzeyi tip 2 diyabetli (n=160) hastalarda 13.57 ng/dl, bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı olan (n=178) hastalarda 15.65 ng/dl ve normal glukoz metabolizmasına sahip kontrollerde (n=180) 23.97 ng/dl olarak bulunmuştur. 25-hidroksi vitamin D düzeyinin sağlıklı kontrol grubunda diyabet ve prediyabetli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir ($P < 0.05$). Bu çalışmayla tip 2 diyabet olan hastalarda vitamin D'nin pankreas adacık beta hücre fonksiyonu üzerinde etkili olduğu ve D vitamini eksikliğinin pankreas adacık beta hücre disfonksiyonuna ve glukoz metabolizma bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (8).

Pittas ve arkadaşlarının prediyabetli hastalarda vitamin D düzeyi ile diyabet gelişme riskini araştırdıkları bir çalışmada 2.7 yıl boyunca bir gruba (n=1022) plasebo, bir gruba (n=1017) yaşam tarzı değişikliği vermişlerdir. Yüksek (30.1 ng/ml) D vitamini düzeyine sahip prediyabetiklerde, düşük (12.8 ng/ml) D vitamini düzeyine sahip prediyabetiklere göre diyabet gelişme riskinin plasebo verilen kolda 0.70 kat azaldığı (%95 GA, 0.52-0.94), yaşam tarzı değişikliği verilen kolda 0.72 kat azaldığı (%95 GA, 0.56–0.90) saptanmıştır (56).

Tsur ve arkadaşları (4) 83526 normoglisemik, 34434 bozulmuş açlık glukozlu olguda D vitamini düzeyine göre 2 yıl boyunca diyabet ya da bozulmuş açlık glukozu gelişme riskini incelemişlerdir. D vitamini düzeyinin

<10 ng/ml olması, >30 ng/ml düzeyine göre normoglisemiden bozulmuş açlık glukozu gelişme riskini 1.13 kat (%95 GA, 1.03–1.24), normoglisemiden diyabet riskini 1.77 kat (%95 GA, 1.11–2.83), bozulmuş açlık glukozundan diyabet gelişme riskini 1.43 kat (%95 GA, 1.16–1.76) arttırdığı görülmüştür.

Shankar ve arkadaşlarının 4057 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada düşük D vitamini düzeyinin prediyabet gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. D vitamininin 24.6-32.4 ng/ml arasında olması prediyabet gelişme riskini 1.15 kat arttırdığı (%95 GA, 0.99-1.33), 17.8-24.5 ng/ml arasında olması 1.43 kat arttırdığı (%95 GA, 1.19-1.71), <17.7 ng/ml olması 1.73 kat arttırdığı (%95 GA, 1.41-2.13) saptanmış olup, düşük serum vitamin D düzeyi ile prediyabet gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (9).

Sonuç olarak çalışmamızda, D vitamini yetersizliğinin ve eksikliğinin bozulmuş açlık glukozu (%95 GA, 0.82-3.45, p=0.149), bozulmuş glukoz toleransı (%95 GA, 1.01-6.53, p=0.043), kombine bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı (%95 GA, 0.94-6.53, p=0.068) gelişme riskini arttırdığı saptandı. Ancak bu riskin D vitamini eksikliğinde sadece bozulmuş glukoz toleransı gelişiminde (%95 GA, 1.01-6.53, p=0.043) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda 25OH vitamin D'nin pankreas hücre disfonksiyonuyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. 25OH vitamin D, diyabet gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Vitamin D hem insülin sentez ve salgılanmasını hem de insüline duyarlılığı etkileyerek pankreas β hücre fonksiyonunu etkilemektedir. Son yıllarda 25OH vitamin D eksikliği ve tip 2 diyabet ilişkisi üzerinde sıkça durulmaktadır. Buna rağmen tip 2 diyabetli hastalarda 25OH vitamin D eksikliğinin incelendiği çalışmalar çok yeterli değildir. Tüm dünyada diyabet sıklığının giderek artması bu hastalık üzerinde daha çok araştırma yapılmasına sebep olmaya başlamıştır. Diyabet, bireylere ve toplumlara getirdiği ağır yükler nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Vitamin D eksikliğinin glukoz intoleransı riskini artıran ek bir faktör olup olmadığının aydınlatılması, epidemi boyutuna ulaşmış tip 2

diyabet gelişiminin önlenmesi açısından önemini göstermek için prospektif, daha geniş, kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇLAR

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 85 izole BAG, 50 izole BGT, 85 kombine BAG ve BGT tanısı olmak üzere toplam 220 hasta ve yaş, cins, VKİ uyumlu 80 normoglisemik sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi.

Serum 25OH vitamin D kategorileri yeterli vitamin D düzeyi ≥ 30 ng/ml, vitamin D yetersizliği 20-29.99 ng/ml, vitamin D eksikliği < 20 ng/ml olarak belirlendi.

25OH vitamin D ortalamaları açısından BAG, BGT, BAG+BGT ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (13.90 ± 8.89 ng/ml, 11.69 ± 6.48 ng/ml, 13.22 ± 7.24 ng/ml'ye karşılık 16.63 ± 9.78 ng/ml, $p=0.007$, sırasıyla).

D vitamini yetersizliğinin ve eksikliğinin bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, kombine bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı gelişme riskini arttırdığı saptandı. Ancak bu riskin D vitamini eksikliğinde sadece bozulmuş glukoz toleransı gelişiminde (%95 GA, 1.01-6.53, $p=0.043$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

VII. ÖZET

BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI (PREDİYABETİK) OLAN HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYİ'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Bozulmuş açlık glukozu açlık plazma glukozunun normalin üzerinde, diyabet tanı değerinin altında olduğu kişileri tanımlamak için kullanılır. Bozulmuş glukoz toleransı 2. saat plazma glukozunun normalin üzerinde, diyabet tanı değerinin altında olduğu kişileri tanımlamak için kullanılır. D vitamin eksikliği artan kemik turnover, azalan kemik dansitesi, artan fraktür oranı, artan kas güçsüzlüğü ve hatta myopatiye bağlı olarak çocuklarda rikets ve erişkinlerde osteomalasiye yol açabildiği gibi düşük serum 25 hidroksivitamin D düzeyi glukoz intoleransı, diabetes mellitus ve metabolik sendrom gelişmesine yol açabilir. Literatürde prediyabet ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren çelişkili veriler mevcuttur. Bu çalışma ile amacımız prediyabetik hastalarda serum 25 hidroksivitamin D düzeyini ve vitamin D eksikliğinin veya yetersizliğinin prediyabet gelişimi yönünden etken olup olmadığını değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 85 izole BAG, 50 izole BGT, 85 kombine BAG ve BGT tanısı olmak üzere toplam 220 hasta ve yaş, cins, VKİ uyumlu 80 normoglisemik sağlıklı kişi dahil edildi. Olguların ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Boy, kilo, yaşı, bel çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²) hesaplanarak kaydedildi. Olgulardan alınan kan örneklerinden 25-hidroksi vitamin D, kalsiyum, fosfor, albumin ve paratiroid hormonu (PTH) düzeyleri çalışıldı. 25-hidroksi vitamin D düzeyi, daha önce yayınlanmış olan kriterlere göre yeterli vitamin D düzeyi >30 ng/ml, vitamin D yetersizliği 20-30 ng/ml, vitamin D eksikliği <20 ng/ml olarak kategorize edildi.

Bulgular: 25(OH) vitamin D düzeyi yönünden kontrol grubu (16.63 ± 9.78 ng/ml) ile BGT (11.69 ± 6.48 ng/ml) ($p < 0.007$), BAG+BGT (13.22 ± 7.24 ng/ml) ($p < 0.047$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış olup, kontrol grubu ile BAG (13.90 ± 8.89 ng/ml) ($p < 0.158$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. 25(OH) vitamin D düzeyi açısından BAG, BGT, BAG+BGT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Sonuç: D vitamini yetersizliğinin ve eksikliğinin bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, kombine bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı gelişme riskini arttırdığı saptandı. Ancak bu riskin D vitamini eksikliğinde sadece bozulmuş glukoz toleransı gelişiminde (%95 GA, 1.01-6.53, $p = 0.043$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, prediyabet, vitamin D, vitamin D eksikliği.

VII. ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE VITAMIN D LEVEL IN IMPAIRED FASTING GLUCOSE AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (PREDIABETIC) PATIENTS

Introduction and Aim: Impaired fasting glucose tolerance is defined for the people whose fasting blood glucose level is consistently elevated above what is considered normal levels, however, it is not high enough to be diagnosed as diabetes mellitus. Impaired glucose tolerance is defined the people whose second hour plasma glucose level is higher than normal but not high enough to diagnose diabetes mellitus. Vitamin D deficiency causes rickets in children and osteomalacia in adults related with increased bone turnover, reduced bone density, increasing rate of fractures, increasing muscle weakness and myopathy. Low serum 25-hydroxyvitamin D level cause glucose intolerance, diabetes mellitus and metabolic syndrome. There are conflicting data in the literature showing the relationship between vitamin D levels and prediabetes. Our aims in this study are to evaluate 1) serum 25-hydroxyvitamin D levels in prediabetic patients and 2) vitamin D deficiency or insufficiency is the factor for developing prediabetes or not.

Material and Method: The study population consisted of 220 patients that consisted of 85 patients who diagnosed with isolated IFG, 50 patients who diagnosed with isolated IGT, 85 patients who diagnosed with both IFG and IGT and 80 normoglysemic healthy subjects whose ages, genders and body mass index (BMI) (kg/m²) were compatible. A detailed history and physical examination of the patients were performed. Height, weight, age, waist circumference and body mass index were calculated and recorded. 25-hydroxy vitamin D, calcium, phosphorus, albumin and parathyroid hormone (PTH) levels were studied from blood samples collected from cases. According to the previously published criterion, 25 hydroxyvitamin D levels

were categorized as adequate vitamin D levels as >30 ng/ml, insufficiency of vitamin D as 20-30 ng/ml and deficiency of vitamin D as <20 ng/ml.

Findings: This study showed a statistically significant difference of 25 hidroxyvitamin D levels between the control group (16.63 ± 9.78 ng/ml) and IGT (11.69 ± 6.48 ng/ml), ($p < 0.007$), IFG+IGT group (13.22 ± 7.24 ng/ml), ($p < 0.047$). No differences were shown between the control groups and IFG groups 25 hidroxyvitamin D levels. No differences were shown between IFG group, IGT group and IFG+IGT group 25 hidroxyvitamin D levels.

Conclusion: It is considered that the vitamin D insufficiency and deficiency increase the risk of developing impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance combined. However, this risk was found to be statistically significant of vitamin D deficiency only in the development of impaired glucose tolerance (OR 2.57, %95 GA, 1.01-6.53, $p = 0.043$).

Keywords: Impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, prediabet, vitamin D, vitamin D deficiency.

IX. KAYNAKLAR

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-2290.
2. Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose-a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:9–15.
3. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30: 753-759.
4. 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):1361-1367.
5. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314.
6. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care* 2010;33:344-347.
7. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, Jacques PF. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1627-1633.

8. Guo J, Xiao Z, Xue X, Liu X, Lu Y, Yin X, Ma K. 25-Hydroxyvitamin D is closely related with the function of the pancreatic islet β cells. *Pak J Med Sci* 2013;29(3):809-813.
9. Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1114-1119.
10. Pittas G, Hughes B. Vitamin D and diabetes. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2010;121:425–429.
11. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008;3:3753-3759.
12. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(1):27-32.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu 2013:15-24.
14. David R. Whiting, Leonor Guariguata Clara Weil Jonathan Shaw. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;94:311-321.
15. Satman I, Yılmaz MT, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Özcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
16. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-180.

17. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19(9):708-723.
18. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1263-1268.
19. Satman I. Diabetes Mellitus Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler ve Belirlenme Gerekçeleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):1-15.
20. Rhee S, Woo J. The Prediabetic Period: Review of Clinical Aspects. *Diabetes Metab J* 2011;35:107-116.
21. Creager MA, Liang C-S, Coffman JD. Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 709-714.
22. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Charles MA, Behnet PH. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90:229-235.
23. 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.
24. Davies MJ, Raymond TN, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000;17:433-440.
25. Ferrannini E, Reichard DA, Bjorkman O, Reichard GA Jr, Pilo A, Olsson M, Wahren J, DeFronzo RA. The disposal of an oral glukoz load in normal subjects. A quantitative study. *Diabetes* 1985;34:580-588.
26. Tripathy D, Carisson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: Lessons from Botnia Study. *Diabetes* 2000;49:975-980.

27. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197-2203.
28. Aydın Y, Berker D, Güler S. Bozulmuş Açlık Glikozu, Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Ateroskleroz SB. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, ANKARA. İç Hastalıkları Dergisi 2007;14(2):98-104.
29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
30. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, Hemraj F, Fareed D, Tuomilehto J, Alberti KG. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius *Diabetes Care* 1999;22:399-402.
31. Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
32. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, Dwyer T, Colagiuri S, Jolley D, Knuiman M, Atkins R, Shaw JE. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.
33. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-1077.
34. Tuomilehto J, Lindstrom J, Ericsson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.

35. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Quing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
36. Kitabchi AE, Tempresa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, Haffner SM, Andres R, Saudek C, Edelstein SL, Arakaki R, Murphy MB, Shamon H. Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005;54:2404–2414.
37. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
38. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364(12):1104-1115.
39. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP NIDDM Trial Research Group. Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 Diabetes mellitus: Result of a randomised clinical trial. The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
40. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, Northrup J, Holcombe JH, Wilhelm K, Trautmann M. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(6):1173-1175.
41. Torgenson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. A randomized

study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of the type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.

42. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91(2):115-124.

43. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):26-34.

44. Aydın K, Gürlek A. Vitamin D: Metabolizma ve Etkiler Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2011;4(2):20-27.

45. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(1):69-74.

46. Fujita T. Calcium paradox: consequences of calcium deficiency manifested by a wide variety of diseases. *J Bone Miner Metab* 2000;18(4):234-236.

47. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277:F157-175.

48. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.

49. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther* 2010;23(1):2-12.

50. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783.

51. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.

52. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-2029.

53. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344-347.

54. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549-555.
55. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986;1:187-192.
56. Pittas AG, Nelson J, Mitri J, Hillmann W, Garganta C, Nathan DM, Hu FB, Dawson-Hughes B; 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):565-573.
57. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretions of insulin. *Science* 1980;209(4458):823-825.
58. Deleskog A, Hilding A, Brismar K, Hamsten A, Efendic S, Östenson G. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2012; 55:1668–1678.
59. Gupta K, Brashear M, Johnson D. Prediabetes and prehypertension in healthy adults are associated with low vitamin D levels. *Diabetes Care* 2011;34:658–660.
60. Santos RD, 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. *J Clin Chim Acta* 2005;358(1):146-150.
61. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10(3):185-197.
62. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983;113(4):1511-1518.

63. Christakos S, Friedlander EJ, Frandsen BR, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol. XIII. Development of a radioimmunoassay for vitamin D-dependent chick intestinal calcium-binding protein and tissue distribution. *Endocrinology* 1979;104(5):1495-1503.
64. Schwartz GG, Eads D, Rao A, Cramer SD, Willingham MC, Chen TC, Jamieson DP, Wang L, Burnstein KL, Holick MF, Koumenis C. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D₃. *Carcinogenesis* 2004;25(6):1015-1026.
65. Clark SA, Stumpf WE, Sar M, DeLuca HF, Tanaka Y. Target cells for 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in the pancreas. *Cell Tissue Res* 1980;209:515–520.
66. Morrissey RL, Bucci TJ, Richard B, Empson N, Lufkin EG. Calciumbinding protein: its cellular localization in jejunum, kidney and pancreas. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;149:56–60.
67. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, Fleischer N, Sharp GW, Christakos S. Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)](i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and cell lines. *J Biol Chem* 1999;274:34343–34349.
68. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, Strynadka K, Christakos S. Expression of calbindin-D(28k) in a pancreatic islet beta-cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 2001;142:3649–3655.
69. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017–2029.
70. Cade C, Norman AW. Vitamin D₃ improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology* 1986;119:84-90
71. Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroidhormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2009;307:77-82.

72. Billaudel BJ, Bourlon PM, Sutter BC, Faure-Dussert AG. Regulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin release and calcium handling via the phospholipid pathway in islets from vitamin D-deficient rats. *J Endocrinol Invest* 1995;18:673-682.
73. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Özmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010, 10:782
74. 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;104:787-794.
75. 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.
76. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;33:2021-2023.
77. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunsatan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Grantham N, Ebeling PR, Daly RM. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011;34:1133-1138.
78. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njolstad I, Schirmer H, Jorde R. 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;27:1107-1115.
79. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van M, Willett W, Manson J, Hu F. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-656.
80. 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;30:980-986.

81. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, Gharavi A, Heravifard S, Tayebinejad N, Salekzamani S, Zahedirad M. 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;93:764-771.
82. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. 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;16:600-608.