

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VİTAMİN D DÜZEYİNİN PREDİYABET VE DİYABET İLE İLİŞKİSİ

DR. CEM ÖZCAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. DEMET ÇORAPÇIOĞLU

ANKARA

2009

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, eğitim hayatıma olan katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selim Karayalçın ve Prof. Dr. Necati Örmeci olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamın gerek oluşumu, gerekse sürecinde her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu'na, tezimin gerçekleşmesinde yardımlarından dolayı başta Dr. Ethem Turgay Cerit olmak üzere, Hemşire Nuran Okur'a ve Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına, tez çalışmamın istatistiğini yapan Yrd. Doç. Dr. Serdal Kenan Köse 'ye, sevgili ağabeyim Dr Özgür Demir'e, çalışmayı finansal açıdan destekleyen Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Derneği'ne ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diabetes Mellitus.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Tanı.....	3
2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması.....	7
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus (NIDDM).....	9
2.2.İnsülin Direnci.....	18
2.2.1.Tanım.....	18
2.2.2. İnsidans.....	18
2.2.3. Etiyopatogenez.....	18
2.2.4. İnsülin direncinin anatomo-patolojik sınıflaması.....	21
2.2.5. İnsülin direncinin hücre düzeyinde sınıflaması.....	23
2.2.6. İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabet.....	28
2.2.7. İnsülin direnci ve klinik diyabet gelişimi.....	30
2.3. D Vitamini- hormonu.....	35
2.3.1.Tanım ve önemi.....	35
2.3.2. D vitamini sentez ve metabolizması.....	36
2.3.4. D vitamini fizyolojisi.....	40
2.3.5. D vitamini üretimini etkileyen faktörler.....	40
2.3.6. D vitamini ihtiyaçları.....	42
2.3.7. D Vitamini – hormonun fonksiyonları.....	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. Olgular.....	52
3.2. Antropometrik ölçümler.....	53
3.3 Biyokimyasal ölçümler.....	53
3.4. İstatistiksel değerlendirme.....	55
4.BULGULAR.....	56
5.TARTIŞMA.....	70
6.SONUÇLAR.....	79
ÖZET.....	81
SUMMARY.....	82
KAYNAKLAR.....	83
EKLER	
Ek 1. Hasta izlem formu.....	97

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
Ca	: Kalsiyum
CGRP	: Kalsitonin geni ile ilgili peptid
CİGMA	: Continuous infusion of glucose with model assessment
D2 vitamin	: Ergokalsiferol
D3 vitamin	: Kolekalsiferol
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DHK	: Dehidrokolesterol
DM	: Diabetes mellitus
FABP	: Yağ asidi bağlayan protein
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
GLP	: Glikagon benzeri peptid
GİP	: gastrik inhibitör polipeptid
GZA	: Güneş zirve açısı
HDL	: Yüksek dansiteli protein
HNF	: Hepatosit nükleer faktör
HOMA	: Homeostasis model assesment
IAPP	: Adacık amiloid polipeptid
IDDM	: İnsülin bağımlı diabetes mellitus
IFCC	: Uluslararası Klinik Biyokimya ve Tıbbi Laboratuvarlar Federasyonu
İL	: interleukin
İNF	: interferon
İRMA	: immünoradiometrik assey
IRS	: İnsülin reseptör substrat
Kr	: Kreatinin
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MODY	: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet
NİDDM	: insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
RAİ	: Radio immün assay
RANK	: Reseptör aktivatör nükleus faktör
Th	: T yardımcı
TNF	: Tümör nekrozis faktör
UV	: Ultraviyole
VDR	: Vitamin D reseptör
VDYE	: D vitamini yanıt elementleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
1,25(OH)D	: Kalsitriol
25(OH)D	: Kalsidiol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması

Şekil 2.2. D vitamini sentezi

Şekil 2.3. Vitamin D metabolizması ve fonksiyonunun hormonal kontrol döngüsü.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Diabetes mellitus'un tanı kriterleri

Tablo 2.2. Glukoz Toleransının Sınıflaması

Tablo 2.3. OGTT yorumu WHO kriterleri

Tablo 2.4. OGTT yorumu ADA kriterleri

Tablo 2.5. İnsülin direncinde rol alan gen defektleri

Tablo 2.6. 1,25 (OH)₂D₃'ün Sentezini Etkileyen Faktörler

Tablo 2.7. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu

Tablo 2.8. 1,25(OH) D vitaminin hedef hücreleri

Tablo 4.1. Grupların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 4.2. Grupların yaş, BKİ, Bel çevrelerine göre dağılımı

Tablo 4.3 Grupların yaş, BKİ ve bel çevrelerinin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 4.4 Grupların PTH, Total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserid ortalamaları

Tablo 4.5. Grupların PTH, Total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserid ortalamalarının istatistiksel anlamı

Tablo 4.6. Grupların ortalama HOMA IR ve HOMA β düzeyleri

Tablo 4.7. Grupların ortalama HOMA IR ve HOMA β düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Tablo 4.8. Grupların 25D vitamini ve 1,25D vitamini ortalamaları

Tablo 4.9 Grupların 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeylerinin istatistiksel anlamı(p değerleri)

Tablo 4.10. Cinsiyete göre ortalama D vitamini düzeyleri ve p değerleri

Tablo 4.11. Kontrol, prediyabet ve diyabet grubunda 25D vitamin düzeyleri

Tablo 4.12. Grupların HOMA skoru ile D vitamini düzeylerinin p değerleri

Tablo 4.13. Grupların insülin direncine göre dağılımı

Tablo 4.14. Diyabetli grupta insülin direnci ile 25D vitamin ve 1,25D vitamin ortalama ve p değerleri

Tablo 4.15. Grupların 25D vitamininin >30 nmol/L ve ≤ 30 nmol/L' ye göre dağılımı

Tablo 4.16. Grupların 1,25D vitamininin >20 pg/ml ve ≤ 20 pg/ml' ye göre dağılımı

Tablo 4.17. Diyabetik grupta 25DVitamin düzeyi >30 nmol/L ve ≤ 30 nmol/L olanlarda HOMA IR ve HOMA β skor ortalamaları ve p değerleri

Tablo 4.18. Diyabetik grupta 1,25D vitamin düzeyi <20 pg/ml ve ≥ 20 pg/ml olanlarda HOMA IR ve HOMA β skor ortalamaları ve p değerleri

Tablo 4.19. Diyabetik grupta HOMA IR skoru $<2,7$ ve $\geq 2,7$ olanlarla, 25D vitamini <30 nmol/L ve ≥ 30 nmol/L olanların dağılımı

Tablo 4.20. Diyabetik grupta HOMA IR skoru $<2,7$ ve $\geq 2,7$ olanlarla, 1,25D vitamini >20 pg/ml ve ≤ 20 pg/ml olanların dağılımı

Tablo 4.21. 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeyi ile insülinin 0,60,120. dakikalardaki düzeyleri arasındaki istatistiksel anlamlılık

Tablo 4.22. Bireylerin 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeyi ile glukozun 0,30,60,90,120. dakikalarındaki düzeyleri arasındaki istatistiksel anlamlılık

Tablo 4.23 BKİ grubunda 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeyleri ile HOMA skorları arasındaki istatistiksel anlamlılık

Tablo 4.24 Tüm olguların ortalama aylık kalsiyum ve D vitamini düzeyleri

Tablo 4.25 Tüm olguların demografik özelliklerinin, HOMA skorlarının, aylık kalsiyum, D vitamini alımlarının ve biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak adlandırılmaktadır. Uzun yıllar D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ancak son 20-25 yılda yapılan çalışmalar bize, bu bilinen fonksiyonları dışında D vitamininin daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bugün, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir (1-5).

Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ile vitamin D eksikliği arasında yıllar önce saptanan bir ilişki mevcuttur (6,7). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, pankreatik insülin sekresyonunun vitamin D eksikliğinde baskılandığı gösterilmiştir (8).

Vitamin D'nin endokrin pankreas ve özellikle β hücreler üzerine olan rolüyle ilgili bir çok çalışma vardır. (9). β hücrelerinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reseptörler yanında başka yollarda saptanmıştır. Vitamin D_2 'nin vitamin D- kalsiyum bağımlı proteinin (calbindin-D) varlığı sayesinde de β hücrelerine etki ettiği saptanmıştır (10). Calbindin D ekspresyonunun β hücrelerini sitokin bağımlı ölümden koruduğu gösterilmiştir (11).

Birçok çalışma VDR (vitamin D reseptör) gen polimorfizmi ile tip 2 DM arasında ilişki olduğunu gösterilmekle birlikte bulgular bir popülasyondan diğerine farklılıklar göstermektedir.

Hipovitaminosis D, uzun zamandan beri glukoz intoleransı için risk faktörü olarak şüphelenilen bir durumdur. $25(\text{OH})\text{D}$ konsantrasyonu tip 2 DM'li bireylerde tip 2 DM'li olmayan kontrol gruplarına göre daha düşük bulunmuştur (12,13). Tip 2 DM'li kadın hastalarda D vitamini eksikliği yaygındır (14). Ek risk faktörü bulunmayan tip 2 DM'li hastalarda $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyinin düşüklüğü DM için risk oluşturmuştur (14). Bu nedenle $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, hem insülin salgısını artırarak, hem de β hücrelerinin sitokin bağımlı ölümünü engelleyerek glukoz metabolizmasında önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, diyabeti, glukoz tolerans bozukluğu veya bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda vitamin D düzeyi ile β hücre fonksiyonu ve insülin direnci arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus, insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, özellikle hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozuklukları ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır. (15).

Diabetes mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi klinik belirtiler ile ortaya çıkar. Kimi zaman da retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonları ile karşımıza gelir (15-17). Ayrıca emosyonel ve sosyal açıdan hastada belirgin psikososyal sorunlara yol açar.

2.1.2. Epidemiyoloji

Diabetes mellitusun tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır (15). Diyabet sinsi seyirli bir hastalık olduğundan prevalansının saptanması da güçlük yaratmaktadır. Hemen hemen tüm toplumlarda görülmesine karşın diyabet prevalansı ırka bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin'de % 1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Naurulularda veya Arizona'daki Pima Kızılderililerinde %20-45'e kadar çıkabilmektedir (18). Bugün yeryüzünde diyabet prevalansı en yüksek topluluk pima yerlileridir. Aksine, Alaska yöresi Eskimolarında prevalans oldukça düşüktür. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik seyrettiğinden, gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin, bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization)'nın yaptığı çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın başlarında da 300 milyona ulaşması beklenmektedir (18, 19). Amerika'da 20-74 yaş grubunda toplumda diyabet

prevalansı %6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının oranının %50 civarında olduğu bildirilmiştir (20). Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜRDEP)'na göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur (21). Tip 2 Diabetes mellitus genel olarak orta yaş grubunun ve yaşlıların hastalığıdır. Ancak, son yıllarda genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da sıklığı artmaktadır (22, 23).

2.1.3. Tanı

Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre diyabet tanısı, açlık kan glukozunun venöz plazmada ardışık en az iki ölçümde 126 mg/dl veya üzerinde olması ile konur (24). Ayrıca günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın venöz plazmada ölçülen kan glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi de tanı koymak için yeterlidir (24) . (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Diabetes mellitus'un tanı kriterleri (24)

1. Diyabete özgü semptomlara ek olarak günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması
Diyabet semptomların varlığı: poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı
2. Açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması: En az 8 saatlik tam açlık sonrası
3. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması. Açlık plazma glukoz düzeyi 110-126 mg/dl arasında olan hastalarda .Bozulmuş Açlık Glisemisi söz konusu olup, bu hastalarda Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak diyabet tanısı konulur. Testin 2. saatinde kan glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması diyabet tanısı koydurur (24). (Tablo 2.2)

Tablo 2.2. Glukoz Toleransının Sınıflaması (ADA 1997)

Açlık Plazma Glukozu

Normal <110 mg/dl

Bozulmuş açlık glukozu ≥ 110 mg/dl ve <126 mg/dl

Diyabet ≥ 126 mg/dl

OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu

Normal <140 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı ≥ 140 ve <200 mg/dl

Diyabet ≥ 200 mg/dl (17)

Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)

OGTT, diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standardize edilmemesi ve hastalar hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirilmelere yol açabilir. OGTT sırasında birçok faktör glikoz toleransına etki ederek hiperglisemik bir eğrinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Açlık plazma glukoz değerleri, en az iki kez 126 mg/dl'nin üzerinde ise diyabet tanısı için OGTT gerekmez. Bu testten önce test uygulanacak kişinin en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150 gr/gün) gerekmektedir. Teste tercihen sabah erken saatlerde başlanmalı ve kişi, test günü 10 ile 12 saat açlıkla teste gelmelidir. Sakin bir ortamda gerçekleştirilen test sırasında kahve, sigara içilmesine izin verilmemeli ve glukoz toleransını bozabilecek ilaçlar (oral hipoglisemikler, dilantin, beta blokerler, tiyazid grubu diüretikler, nikotinik asid türevleri) kullanılıyorsa en az bir hafta önce kesilmiş olmalıdır. OGTT yapılırken yakın zamanda geçirilmiş infeksiyon, akut ağır stresler, travma, büyük cerrahi girişimler, akut kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar anamnezi olmamalıdır. OGTT değerlendirilmesinde kullanılan tanı kriterlerinin akut ve kronik hastalıklar sırasındaki durumlara göre değil tamamen sağlıklı bireylere göre saptanmış olduğu unutulmamalıdır.

OGTT sırasında başlangıç kanı alındıktan sonra kişi, birkaç dakika içinde glukozlu suyu içer ve sonrasında 30 dakika aralıklar ile kan verir. Alınan serum örneklerinde yalnızca glukoz değil, mümkünse insülin ve c peptid ölçümleri de yapılmalıdır; çünkü ancak bu şekilde hiperinsülinemi ve insülin rezistansı durumları değerlendirilebilir. OGTT uygulamalarında glukoz dozu endikasyona göre değişmektedir.

Gestasyonel diyabet taramasında, 50 gr glukoz uygulaması yapılırken; DM tanısı için 75 gr; reaktif hipoglisemide ise 100 gr glukoz ile OGTT yapılır.

OGTT Endikasyonları:

1. Taramalar sırasında, anormal veya sınırda glukoz değerlerinin varlığı ($100 > AK\dot{S} < 126$)
2. Gestasyonel diyabet tanısı koymak
3. Şişmanlığa eşlik eden diyabet veya glukoz tolerans bozukluğunun gösterilmesi (Sendrom X düşünülen vakalar)
4. Otozomal dominant geçişli bir diyabet şekli olan 'MODY tip' diyabetli ailelerin bireyleri
5. Genç yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
6. Travma, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü gibi stresli akut durumlarda, hiperglisemi veya glukozüri saptanan kişilerde, akut durum geçtikten sonra glukoz metabolizmasını değerlendirmek için
7. Makrozomik bebek (> 4000) doğuran ve kötü obstetrik hikayesi olan kadınlar
8. Polikistik Over Sendromu (PCOS) bulunan kadınlar (Günümüzde, polikistik over sendromunun obeziteden bağımsız olarak insülin direncine yol açtığı ve bu hastaların yaklaşık % 30'unda bozulmuş glukoz toleransı % 7-16'sında da aşikar tip 2 DM olduğu gösterilmiştir (25).
9. Reaktif hipoglisemik yakınmaları olan kişiler

Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG; Impaired Fasting Glucose-IFG)

Bozulmuş Açlık Glukozu, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA-1997) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO-1999) kriterlerine göre, açlık kan glukozunun 110 ile 125 mg/dl arasında olmasıdır. 2003 yılında ADA normal açlık glukozunun üst sınırını 100 mg/dl'ye düşürmüştür. WHO'nun bozulmuş açlık glukozu kriterlerinde, OGTT sonrası 2. saat glukoz değerinin 140 mg/dl'nin altında olmasını belirtilmişse de (Tablo 2.3) ; ADA kriterlerinde tanıda 2. saat için herhangi bir değer belirtilmemiştir (26).

Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT; Impaired Glucose Tolerance-IGT)

Bozulmuş Glukoz Tolerans tanısı için hem ADA 1997 hem de WHO 1999 kriterlerinde, OGTT sonrası 2. saat kan glukozunun 140 ile 199 mg/dl'nin altında olması gerektiği bildirilmiştir. WHO, IGT tanısı için açlık kan glukozunun 126 mg/dl'nin altında olması gerektiğini bildirmektedir. (tablo 3) ADA ise IGT tanısı için herhangi bir AKŞ değeri bildirmemiştir (26). (Tablo2.4)

Tablo 2.3. OGTT yorumu WHO kriterleri

<u>Glisemi (mg/dl)</u>	<u>Normal</u>	<u>BGT</u>	<u>DM</u>
Açlık	<110	<140	>140
120. dk	<140	140-199	>200

Tablo 2.4. OGTT yorumu ADA kriterleri

<u>Sonuç</u>	<u>AKŞ (mg/dl)</u>	<u>2. saat KŞ</u>
Normal	<110	<140
BAG	110-126	<140
BGT	<110	140-199
DM	>126	>200

2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması

WHO, 1985 yılında diyabet hastalığını insüline bağımlı diyabet (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) olarak ayırmış ve klinik bir sınıflama yapmıştır. Ancak bu sınıflamanın sınırlayıcı yönleri söz konusuydu. Çünkü diyabet heterojen bir hastalıktır; iki sınıf arasında ve kendi içlerinde etiyolojik ve fenotipik farklılıklar söz konusudur. 1998 yılında ADA etiyolojik bir sınıflama yaparak tip 1 ve Tip 2 diyabet sınıflamasını önermiştir (27).

Etiyolojik Sınıflama

Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması (ADA 1997)

I- Tip 1 Diyabet: (Beta hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A: immünolojik

B: idiyopatik

II-Tip 2 Diyabet: insülin direnci veya insülin salgı bozukluğu neden olabilir.

III- Diğer Spesifik Tipler

A: Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

- 1- Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young, Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet)
- 2- Kromozom 7, glikokinaz, (MODY 2)
- 3- Kromozom 20, HNF-4 alfa (MODY 1)
- 4- Mitokondriyal DNA
- 5- Diğerleri

B: İnsülin etkisinde genetik defekt

- 1- Tip A insülin rezistansı
- 2- Leprechaunizm
- 3- Rabson-Mendelhall sendromu
- 4- Lipoatrofik diyabet
- 6- Diğerleri

C: Ekzokrin pankreas hastalıkları

- 1- Pankreatit
- 2- Travma /pankreatektomi
- 3- Neoplazm
- 4- Kistik fibrozis
- 5- Hemakromatozis
- 6- Fibrokalküloz pankreas
- 7- Diğerleri

D: Endokrinopati

- 1- Akromegali
- 2- Cushing sendromu
- 3- Glukagonoma
- 4- Feokromasitoma
- 5- Hipertiroidizm
- 6- Somatostatinoma
- 7- Aldosteronoma
- 8- Diğerleri

E: Enfeksiyonlar

- 1- Konjenital rubella
- 2- Sitomegalovirus
- 3- Diğerleri

F: İmmün diyabetin bilinmeyen formları

- 1- .Stiff-man . sendromu
- 2- Anti- insülin antikoru
- 3- Diğerleri

G: İlaç ya da kimyasallara bağlı

- 1- Pentamidin
- 2- Nikotinik asit
- 3- Glikokortikoidler

- 4- Tiroid hormonu
- 5- Diazoksit
- 6- Beta adrenerjik agonistler
- 7- Tiazidler
- 8- Dilantin
- 9- Alfa- interferon
- 9- Diğerleri

H: Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

- 1- Down sendromu
- 2- Klinefelter sendromu
- 3- Turner sendromu
- 4- Wolfram sendromu
- 5- Friedreich ataksisi
- 6- Huntington koreası
- 7- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8- Miyotonik distrofi
- 9- Porfiriya
- 10- Prader-Willi sendromu
- 11- Diğerleri

I: Gestasyonel diyabet (15-17).

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus (NIDDM)

Tip 2 diyabet gerek yaygınlığı gerekse neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlardan dolayı günümüzde hala en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetiklerin ortalama %85'ini (20) oluşturmaktadır (28). Uzun sürebilen asemptomatik bir dönem çoğunlukla mevcuttur (15, 17). Yakınmalar genellikle 45 yaş civarında başlar. İlk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar çoğu zaman vardır (15, 17). Diyabetik hiperglisemi patogenezinde 3 önemli faktör rol oynar: 1-Beta hücre insülin salgısının bozulması, 2-İnsülin direnci ,3-Karaciğerde glikoz üretiminin artması.

Tip 2 Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırması

A-İnsülinin Etkisine Göre

- 1- Glukoz klirensinde intrasellüler defektler
- 2- İnsülin reseptör fonksiyonunda bozukluklar
 - a) İnsülin reseptör antikorları
 - b) İnsülin reseptör mutasyonu (kromozom 19 p)
- 3- İnsülin yapısında bozukluk
 - a) İnsülin gen mutasyonu (kromozom 11 p)
 - b) Proinsülinin insüline dönüşümünde bozukluk
- 4- İyatrojenik
 - a) Glikokortikoidler
 - b) Büyüme hormonu
 - c) Nikotinik asit
 - d) Diğerleri

B- İnsülin Sekresyonuna Göre

- 1- Sinyal defekti: Glukokinaz mutasyonu (kromozom 7p)
- 2- Beta hücre kitlesinin yıkımı
 - a) Otoimmün beta hücre yıkımı
 - b) Pankreatit
 - c) Diğer sebepler

C- Bilinmeyen Patogenez

- a) Malnütrisyon DM
- b) Kistik fibrozis
- c) Talasemi
- d) Hemakromatozis

D- Sınıflandırılmayanlar: İnsülin sekresyon ve etkisinde bilinmeyen nedenlerle azalma (15, 17)

Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar (15-18). Primer defekt olarak insülin direnci ve /veya insülin eksikliği ön plandadır (15, 16). Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (29). Hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonu Tip 2 diyabetin patogenezinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de Tip 2 diyabetin çoğu formları genetik yüklülük ile ilişkilidir. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezidir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glukojen sentezini bozarak tıpkı Tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (30).

Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu

Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi 2-2,5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücresi daha fazla insülin salgılayamaz. Sonuçta açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glukoz üretimi artmaya başlar ve açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur. 250-300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgısı ciddi olarak azalır (15). İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler:

1. İnsülin Salgısında Kantitatif Bozukluklar

Prelinik dönemde varolan insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salgılanarak aşılmaya çalışılır; normal glukoz toleransı ancak bu şekilde sürdürülebilir (15).

2. İnsülin Salgısında Kalitatif Bozukluklar

a) Birinci Faz İnsülin Salgısında Bozulma

İntravenöz glukoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgısında hızlı artış olur ve 2-4 dakika arasında bu artış pik yapar. 6. dakikadan itibaren hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glikoneogenezi artırıcı etkisi belirginleşir (15).

b) Pulsatil İnsülin Salgılanmasında Bozukluk

Normalde her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanan insülin hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar. Pulsatil olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde down regülasyona yol açarak insülin direncine sebep olur. Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda bu defektler kilo verilmesi ve metabolik kontrol ile büyük oranda düzelmekle beraber tamamen normalleşmez (15).

3. Proinsülin Salgılanmasında Anomaliler

Proinsülin insülinin ancak %5'i kadar biyolojik aktiviteye sahip olup insülin immünoreaktivitesinin normal bireylerde %2-4'ünü, Tip 2 diyabette ise %8-10'unu oluşturur. Proinsülinin %70'ini 32-33 split (kırılmış) proinsülin oluşturur. Proinsülin ve kırılmış proinsülinlerin klirensi yavaş olduğundan ve de ölçümde kullanılan RIA (RadioİmmunAssay) yöntemleri insülinin yanında proinsülini de (sağlam ve kırılmış) ölçtüğünden insülin düzeyleri olduğundan yüksek çıkar. İnsülin direnci ve kronik hiperglisemi, beta hücrelerinin sürekli uyarılması ile proinsülin sentezini artırarak 32-33 kırılmış proinsülin/insülin oranının artmasına neden olur. Tip 2 Diabetes mellitus'ta açlık total immünoreaktif insülin artışı ortaya çıkar; bu da normal insülin düzeyleri üzerine eklenmiş olan artmış proinsülin düzeyi sonucu olarak hiperinsülinemi gösterir. Ancak bu hiperinsülinemi gerçek olmayıp, artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında aslında insüloopeni söz konusudur (15). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada açlık parçalanmamış proinsülin düzeyinin ilerlemiş beta hücre

disfonksiyonunun ve insülin direncinin oldukça spesifik bir belirtici olduğu bildirilmiştir (31).

4. Düşük Doğum Ağırlığı (Thrifty-İdareli Fenotip Hipotezi)

Sadece beta hücre yetmezliği olan bireylerin Tip 2 diyabete yakalanacağını öne süren bir hipotez olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 diyabet arasında da böyle bir bağlantının olabileceğini göstermektedir. İn-utero malnütrisyon sonucunda nütrisyonu idareli kullanmak için karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların daha az beslenmesine yol açar (15).

5. Glukoz Toksisitesi

Hipergliseminin beta hücreleri üzerine olan olumsuz etkisine glukoz toksisitesi adı verilmektedir. Hiperglisemi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır. Ayrıca yüksek glukozla sürekli maruz kalan beta hücresinde insülin gen transkripsiyonunun bozulduğu; bunun da insülin sentezini ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (15).

6. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid, IAPP)

Beta hücrelerindeki insülin salgı granüllerinde insülin ile birlikte üretilip beraberce salgılanan bir hormondur. Normalde akut hiperglisemi sırasında veya diğer uyarılara karşı insülin ile birlikte salgılanır. Kanda insülininden çok düşük seviyede bulunmaktadır (insülinin 1:10-50 oranında). Obez, glukoz intoleransı olan bireylerde, Tip 2 diyabetli bireylerin glukoz intoleransı bulunan birinci derece yakınlarında yüksek bulunmuştur. Amilinin hücre dışında beta hücresine bitişik olarak birikmeye başlayarak nütriyentlerin plazmadan beta hücresine girişini engellediği ve sonuçta beta hücresinin ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir (15).

7. Calcitonin Gene Related Peptid, CGRP

Amilin ile moleküler olarak %46 oranında benzemektedir. Ancak hayvan deneylerinde intravenöz olarak verildiğinde insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (15).

8. İncretinler (GLP-1, GIP, Galanin)

Oral glukoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlerdir. Glukagon like peptide 1(GLP-1) ince barsakta sentezlenen potent insülin salgılatıcısıdır. Besin maddeleri ile uyarılarak beta hücresi üzerinde spesifik reseptörüne bağlanır ve insülin salgılanmasına yol açar. Tip 2 Diabetes mellitus'da GLP-1'e karşı beta hücre rezistansı bulunmuştur. Güçlü bir insülin salgılatıcısı olan gastrik inhibitör polipeptid (GIP) farmakolojik dozda verildiğinde post prandiyal insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Nöral uyaranlara bağlı olarak pankreastaki sempatik sinir uçlarından salgılanan galaninin; yapılan hayvan deneylerinde bazal ve öğün sonrası insülin salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsan galanininin ise insülin salgısı üzerine bir etkisi gözlenmemiştir (15).

9. Lipotoksisite

Bozulmuş glikoz toleransından Tip 2 diyabete geçişte beta hücre fonksiyonlarında azalmayı açıklamak için glukotoksisite gibi lipotoksisite kavramı üzerinde de durulmaktadır. Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda beta hücresinde trigliserid birikerek apoptozise yol açmaktadır. Yağ asitleri aynı zamanda proinsülinin insüline çevrilmesinde rol alan enzimlerin posttranslasyonel işlemini de azaltmaktadır (15).

10.İnsülin Salgılanması Bozukluğunda Genetik Nedenler

Glukozun beta hücresi tarafından tanınmasında, insülin sentezi ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar beta hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Glukokinaz geninde çeşitli defektlerin

görüldüğü MODY tipi diyabette olduğu gibi. Bu mutasyonlar oldukça nadir olup Tip 2 diyabetlilerin %1-2.sini oluşturmaktadır (15).

Hepatik Glikoz Üretiminde Artış

Diabetes mellitus patogenezinde üçüncü ana metabolik bozukluktur. Karaciğerde glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yoluyla. Hepatik glukoneogenezdeki artışın nedeni henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Sonuçta açlık hiperglisemisine neden olur. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hepatik glukoneogenez artışının diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir (15).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve Tip 2 diyabet patogenezindeki rolü ayrı bir başlık altında ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

İnsülin ve Etkisi

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Birbirine iki disülfür köprüsü ile bağlı 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Beta hücreleri pankreas kütlelerinin yaklaşık %1'ini oluşturur (32). İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir. Glukojen, triaçilgliserol ve protein sentezini uyardıkları gibi birçok membran enzimini aktive ve inaktive edebilir, birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilirler (32).

İnsülinin sentezi şu şekilde gerçekleşir:

1) Nükleusta insülini kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu gerçekleşir.

- 2) Oluşan mRNA sitoplazmaya gelerek kaba endoplazmik retikulumda translasyona uğrar.
- 3) Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4) Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzayarak sonuçta preproinsülini oluşturur.
- 5) Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.
- 6) Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınarak orada proteazların etkisiyle c-peptid segmentini kaybeder ve insüline dönüşür. Dönüşüm golgi cisimciğinden oluşan depo veziküllerinde devam eder.
- 7) İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptid de salgılanır (32).

Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immün reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği insülininkinin %10'u kadardır (32).

C-peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir ve insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (33). İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glukoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaktif intestinal peptid, kolesistokinin), büyüme hormonu, glikokortikoidler, prolaktin, plesantal laktojen hormon, cinsiyet hormonları ve parasempatometik ajanlardır. Hipertroidi, β hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır. PTH düşük dozlarda beta hücrelerini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder. Somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri özellikle üç dokuda belirginleşir: karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glukoneogenez ve glukojen yıkımını inhibe ederek, glukoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glukojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını artırarak glukoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin, yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (32). İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü, tek bir polipeptit olarak sentezlenir, glikozillenir ve alfa-beta subünitlerine ayrılır. Bunlar daha sonra disülfid bağlarıyla bağlı bir tetramer oluşturmak üzere bir araya gelirler. Her beta subunitinin

hidrofobik bölümü plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan alfa subunitini insülin bağlanma bölgesi içerir. Beta subunitinin sitozolik bölümü, bir tirozin kinazdır ve insülin ile aktive olur. İnsülinin kendi reseptörünün alfa subunitlerine bağlanması, konumsal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, beta subunitlerine iletilir ve beta subunitindeki özgün bir tirozin biriminin hızlı otofosforilasyonuna neden olur. Ancak, reseptör tirozin kinazın, insülinin hücre içi etkileriyle bağlantısını sağlayan birçok aracı molekül vardır (32). İnsülin aktivitesinin bir kısmının, hedef proteinlerin serin veya treonin birimlerinin fosforilasyonu veya defosforilasyonu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle reseptör tirozin kinaz aktivitesiyle insülin reseptör substratı (IRS-1, IRS-2) adı verilen bir peptidin tirozinlerinin fosforile edildiği düşünülmektedir. IRS-1 geni silinmiş farelerde glukoz homeostazının bozulduğu, glukoz intoleransının geliştiği bulunmuştur. Belirgin diyabet oluşmaması, kaybolan IRS-1 yerine, kısmen IRS-2 tarafından tutulmasıyla açıklanmıştır. Birçok dokuda insülin varlığında glukoz taşınımı artmaktadır. İnsülin glukoz taşıyıcılarının (glukoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine devamlı hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre içinde, insülin lizozomlarda yıkılır. Reseptörler de yıkılabilir, fakat çoğu hücre yüzeyine geri döner. Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını artırır, böylece yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır (down regülasyon) (32). İnsülinin bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glukozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu fosforilasyonla ilişkili enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir. İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da artırır. Bunun için ise saatler veya günler gereklidir.

İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır, bunların en önemlisi .glutation insülin transhidrojenazdır (32).

2.2.İnsülin Direnci

2.2.1.Tanım

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (34). İn vivo ortamda, plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir (35, 36). Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (37). Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glukojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşın direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır.

2.2.2.İnsidans

İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 Diabetes mellitus ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glukoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir (38). İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir (34).

2.2.3.Etiyopatogenez

İnsülin direncine yol açan etkenler iki ana başlıkta incelenebilir:

- a) Kalıtsal Faktörler**
- b) Edinsel Faktörler**

a) Kalıtsal Faktörler (Tip 2 Diyabette İnsülin Rezistansının Genetiği)

Tip 2 diyabette genetik penetrans oldukça yüksektir ve insülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutar. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda hastalığa duyarlılığın %60-90'ından genetik faktörlerin sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Bazı ailelerde insülin direncinin kuşaklar boyu iletilmiş olması, insülin direncinde genetik faktörlerin önemine işaret etmektedir. Yine de bu veriler Tip 2 diyabet vakalarının tümünü açıklamaya yetmez (39). Tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında insülin direncini belirleyen tek bir otozomal ko-dominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (40). İnsülin reseptör geninde bugüne dek 50'den fazla mutasyon tanımlanmış olmakla beraber, bunların insülin direncinde önemli bir rolü gösterilmemiştir ve bunların hiçbirisi genel anlamda Tip 2 diyabetli olguların tamamında patogenezi açıklamakta tek başına yeterli değildir (41, 42). IRS- 1 geni ile ilgili mutasyonların insülin direnci ve buna bağlı diyabetteki rolüne ilişkin veriler çelişkilidir (39). Yapılan birkaç çalışma neticesinde GLUT-4 geni ile ilişkili mutasyonların insülin direncinde bir rolü olmadığı düşünülmüştür (39). Genetik kökenli insülin direncinin sık rastlanan bir şekli glukojen sentetaz geni mutasyonudur. Glikojen sentetaz aktivitesindeki bozukluklar hem Tip 2 diyabetiklerde, hem de onların insüline dirençli birinci derece akrabalarında gösterilmiştir (39). Finlilerde yapılan bir çalışmada, glukojen sentetaz geninin bir intronundaki Xbal polimorfizminin Tip 2 diyabet ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (39). A2 alleli taşıyıcılarında, A1 alleli taşıyıcılarına göre ailede daha güçlü bir diyabet öyküsü, daha sık hipertansiyon ve glukojen sentezinde daha ağır bir defekt olduğu saptanmıştır. Ancak bu polimorfizm başka ırklara mensup diyabetik hastalardaki insülin direnciyle ilişkilendirilememiştir. Bu nedenle, glukojen sentetaz genindeki mutasyonlarla insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırarak daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Tip 2 diyabetin sık görüldüğü Pima yerlilerinde yağ asidi bağlayan protein-2 (FABP-2) ile açlık insülin düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğu ortaya konmuş (39); ancak Pima yerlilerindeki bu bulgu beyaz ırkta gösterilememiştir. İnsülin direncinin ailesel geçiş özelliği Pima yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar ve Kafkas ırkına mensup bireylerin birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (43). İnsülin direncinde rol oynayabileceği tespit edilmiş daha birçok gen defekti vardır (Tablo 5) (44). Ancak bu tür defektler teorik olarak Tip 2 diyabete yatkınlığın poligenik

kalıtsal özelliğine katkıda bulunmasına rağmen etiyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır.

Tablo 2.5. İnsülin direncinde rol alan gen defektleri

1. Anormal beta hücre ürünleri (Hatalı insülin veya proinsülin yapımı)
 - a) Değişik yapıda insülin molekülleri
 - b) Proinsülinin insüline dönüşümünde hatalar
2. Hekzokinaz (Glukokinaz) gen defektleri
 - a) Enzimi kodlayan genlerde hata: GCK (7p; MODY 2)
 - b) Hepatosit nükleer faktör (HNF) gen polimorfizmi
 - aa. HNF-4 alfa (20q;MODY-1)
 - bb. HNF-1alfa (12q; MODY-3)
3. İnsülin reseptör kompleksini kodlayan genlerde polimorfizm
4. Glukoz taşıyıcılarına ait moleküler biyolojik hatalar
5. Glukojen sentetaz geni mutasyonu
6. Glukagon reseptör geni mutasyonu
7. Lipid metabolizması bozukluğu ve obezite ile ilgili gen hataları
 - a) İntestinal yağ asidi bağlayan protein (IFABP-2) mutasyonu
 - b) Beta-3 adrenerjik reseptör gen defekti
 - c) Leptin ve reseptörü defektleri
 - d) Nöropeptid Y
 - e) Tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α)
8. Mitokondriyal DNA hastalıkları

b) Edinsel Faktörler

Günümüzde insülin direncine zemin hazırlayan birçok edinsel faktör olduğu bilinmektedir. Sanayileşme ve teknolojiye yeni teknolojilerin beraberinde getirdiği daha sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlığı ve özellikle bunların zemininde gelişerek çağımızda adeta salgın haline gelen obezite insülin direncine yol açan en önemli edinsel faktörlerdir. Bu patolojik nedenlerin yanı sıra bazı fizyolojik süreçlerde de insülin direnci gelişebilir. İnsülin direnci ile ilişkili bu edinsel faktörler kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir (45).

Fizyolojik Nedenler

- 1- Puberte
- 2- Gebelik
- 3- Yaşlılık
- 4- Uzun süreli immobilizasyon

Metabolik Nedenler

- 1- Tip 2 diyabet
- 2- Obezite
- 3- Hipoglisemi
- 4- Ciddi malnütrisyon

Endokrin Nedenler

- 1- Tirotoksikozis
- 2- Cushing sendromu
- 3- Feokromasitoma
- 4- Akromegali

Diğer Nedenler

- 1- Sedanter yaşam
- 2- Enfeksiyonlar
- 3- Cerrahi
- 4- Sepsis
- 5- Yanık
- 6- Travma
- 7- Kronik inflamasyon
- 8- İlaçlar (steroid, diüretik, oral kontraseptif, beta bloker)

2.2.4. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması

Artık günümüzde insülin direncinin vücudun birçok dokusunda geliştiği kabul edilmekte ise de başlıca görüldüğü üç hedef doku iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alınmasını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise hem glukojen oluşumunu ve

depolanmasını sağlar, hem de glukoneogenez ve glukojenolizi inhibe ederek sonuçta glukoz üretiminin azalmasına yol açar.

1- İskelet Kasında İnsülin Direnci

Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının %75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada Tip 2 diyabette insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki defektin en yoğun görüldüğü dokunun iskelet kası olduğu gösterilmiştir (34, 46, 47). Özellikle beslenme sonrasında insülin direncinin primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt Tip 2 diyabetikler dışında nondiyabetiklerde de görülmektedir. İnsülin direnci çoğunlukla post-reseptör düzeydedir ve insülinin glukojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukozun oksidasyonu bozulmuştur.

2- Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipoliz insüline hassastır. Tip 2 diyabet ve şişmanlıkta ise insülinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. İnsülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artar ve esterleşmemiş yağ asidi salınmasını artırır. Esterleşmemiş yağ asitleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olur. Büyük miktarlarda artan plazma esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glukoz tutulumunu azaltmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri beta hücresinin insülin salgılama kapasitesi üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (15). İnsülin direncinin post-reseptör düzeyde olduğu gösterilmiştir (45).

3- Karaciğerde İnsülin Direnci

Karaciğer açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yolu ile olur. Hepatik

glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Hepatik glukoz üretimi çok bariz bir şekilde yükselmemekte ve özellikle, hafif-orta derecedeki hiperglisemili hastalardaki açlık hiperglisemisini tek başına açıklayamamaktadır. Ancak, ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır; çünkü üretilen glukoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Ayrıca Tip 2 diyabetik hastalarda hepatik glukoz çıkışının normal olması karaciğerin normal metabolik fonksiyon gösterdiği anlamına gelmez; çünkü hiperglisemi sağlıklı kişilerde hepatik glukoz üretimini baskılar (15). İnsülin direnci post-reseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir (45).

2.2.5. İnsülin Direncinin Hücre Düzeyinde Sınıflaması

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden salınması, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyel aralığa geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Reseptörü ile birleşen insülin internalize edilir ve bir dizi postreseptör olayı tetikler. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşecek bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. Yakın zamana kadar insülin direncinin karaciğer, kas ve yağ dokusuna sınırlı olduğu düşünülürken bugün, yapılan deneysel hayvan çalışmaları neticesinde artık beta hücresi hatta sinir hücrelerinde bile insülin direnci olduğu bilinmektedir (48). İnsülin reseptörü, 300-400 kilodalton büyüklüğünde bir glikoprotein olup birbirine disülfid bağlarıyla bağlı 2 alfa, 2 beta subunitesinden oluşan bir komplekstir. Alfa subunitesi 130 bin kilodalton ağırlığında olup hücre dışında bulunur ve dolaşımda bulunan insülini yakalar. Beta subunitesi ise 90 bin kilodalton ağırlığındadır ve hücre dışında, hücre duvarında ve hücre içerisinde bölümleri olan daha büyük bir subunitedir. Alfa subunitesinin insülinle temasından sonra bu ileti beta subunitesine iletilir ve beta subunitesinin intraselüler bölümünde yer alan tirozin rezidülerinin fosforilasyonu sonucu İnsülin Reseptör Substrat proteinleri aktive olur. IRS protein grubunda 4 anaprotein vardır; IRS-1, 2, 3 ve 4. IRS-1 ve 2 intraselüler sinyal ileti sisteminde en belirgin rol oynayan proteinlerdir. IRS-1 öncelikle kas ve yağ dokusunda glukoz transportu ve hücre büyümesinde etkin iken; IRS-2, daha ön planda

karaciğer dokusunda glukoz transportundan sorumludur. Etkileri tam olarak henüz anlaşılamamış olan diğer IRS molekülleri olan IRS-3 yağ dokusu, beta hücresi ve muhtemelen karaciğerde; IRS-4 ise timus, beyin ve böbreklerde eksprese edilmiştir (48).

Bir sonraki basamak fosfoinositid-3 kinaz (PI-3-K) proteininin devreye girerek hücre içi glukoz taşıyıcılarını hücre düzeyine doğru transloke etmesidir. Şu anda bilinen 13 GLUT vardır. İnsülinin yokluğunda GLUT-4'lerin %90'ı, insüline yanıtı bir aminopeptidaz olan .synaptobrevin (vesicle-associated membrane protein-2 veya v-SNARE olarak da bilinir) ve the small guanosine triphosphate-binding protein Rab-4'ü içeren proteinlerin de yapısında yer aldığı veziküller şeklinde hücrenin iç taraflarında yer alır. İnsülinin etkisiyle veziküller hücre yüzeyine hareketlenir ve hücre membranında yarı oluşturarak membrandaki GLUT moleküllerinin sayısını artırır. Sonuçta hücre içine glukoz girişi hızlanır. Ayrıca insülin uyarısıyla Rab-4 vezikülden uzaklaşır ve sitozole doğru hareket eder. İnsülin uyarısının ortadan kalkması ile GLUT, veziküller oluşturarak daha sonra tekrar kullanılmak üzere hücre içine geri döner (48). İnsülin direncinin varlığında hücre yüzeyindeki insülin reseptörü sayısı azaldığı için 1970'lerde insülin direncindeki temel sorunun reseptör düzeyinde gelişen bir defekt olduğu düşünülmüştür. Oysa daha sonra bunun .downregulasyon olduğu, yani neden değil bir sonuç olduğu anlaşılmıştır. İnsülin reseptörü yapısındaki defektlere bağlı gelişen insülin rezistans sendromları çok nadirdir ve klinikte daha farklı tablolar gösterir. Metabolik sendromda görülen insülin direnci postreseptör düzeydedir (48).

İnsülin direncinin öncelikle kas ve yağ dokusunda, daha geri planda karaciğerde olduğu yolundaki bilgilerimiz artık değişmeye başlamıştır. Gen knockout (KO) teknolojisi ile homozigot veya heterozigot olarak genlerin inhibisyonu neticesinde proteinlerin sentezinin engellenebilmesi, insülin uyarısı sonrası hücre içi sinyal iletiminde görevli proteinlerin insülin direncindeki yeri ve önemi hakkında önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Bu yöntem ile yapılan çalışmalar insülin direncinin birçok dokuda olduğunu göstermiştir. İnsülin reseptör geni homozigot inhibisyona uğratılmış farelerin hayatlarının ilk haftasında öldükleri görülmüştür. Birçok hücrede insülin reseptör (IR) kinazların major substratları IRS-1 ve IRS-2'dir. Farelerde IRS-1'in tahrip edilmesi diyabet gelişimine neden olmazken IRS-2'den yoksun farelerde diyabetin daha erken geliştiği görülmüştür. Bu nedenle IRS-2'nin daha önemli olduğu düşünülmüştür. Ancak bugüne kadar Tip 2 diyabetik insanlarda IRS-2 geninde mutasyon gösterilememiştir. IRS proteinleri hücre içi bir enzim olan PI3-kinaz ile

etkileşirler. PI3- kinaz insülinin hedef dokulardaki metabolik etkilerinde merkezi bir rol oynar (48). İnsülin direnci ön planda yalnızca kaslarda ve yağ dokusunda değil vücudun birçok dokusunda gelişmiş olan bir intraselüler patolojidir. Tip 2 diyabet gelişiminde diyabetogenler arasında kompleks ve poligenik bir ilişki vardır (48). Bu genel bilgiler eşliğinde insülin direncini hücre bazında; pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyde sınıflandırabiliriz.

1) Pre-reseptör Düzeyde İnsülin Direnci

a) Beta hücre anormal salgı ürünleri (Defektif proinsülin ve insülin molekülü) gen yapısındaki mutasyonlar sonucu defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülindeki yapısal anomaliye bağlı olarak da proinsülin insülin dönüşümü tam olmaz. Bu şekildeki anormal beta hücre salgı ürünleri fazla salgılansa bile sağlam insülin nisbeten az olacağından doku düzeyinde istenen sonuç alınamaz.

b) Dolaşan insülin antagonistleri (Kontraregülatuar hormonlar, insülin ve reseptörüne karşı oluşmuş antikorlar) Kortizon, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin, serbest yağ asitleri, antiinsülin antikorlar ve insülin reseptör antikorları gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur.

c) İskelet kası kan akımında ve lif tipinde değişiklikler (Daha çok sayıda GLUT-4 içeren tip 1 liflerin kaybı ve tip 2 liflerinde artış) Prereseptör düzeydeki insülin direncinden asıl sorumlu olan mekanizmadır. İnsüline duyarlı hedef dokuların kan gereksinimindeki bozukluklar insülinin etkisi için önemlidir (49).

2) Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

a) İnsülinin reseptörüne bağlanmasında anormallikler

b) Hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin orta veya hafif derecede down-regülasyonu

c) İnsülin reseptörü sayısında azalmaya neden olan IR gen mutasyonları (49).

d) İnsülin- reseptör komplekslerinin internalizasyonunda ve insülinin intraselüler degradasyonunda yavaşlama

3) Post-reseptör Düzeyde İnsülin Direnci

- a) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde akkiz defektler (49).
- b) İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini azaltan insülin reseptör genindeki (beta subunit) mutasyonlar
- c) Protein tirozin fosfataz aktivitesinin anormal ekspresyonu ve regülasyonu
- d) IRS-1'in insülin aracılı fosforilasyonunda azalma
- e) Dokularda GLUT-4 proteinlerinin sayı, subselüler dağılım, işlev, translokasyon ve aktivitesindeki anormallikler
- f) Glukojen sentetaz aktivitesinde azalma
- g) Pirüvat dehidrogenaz aktivitesinde azalma
- h) Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- i) Glukoz fosforilasyonunda azalma
- j) Glukoliz ve glukoz oksidasyonunda defektler

1- İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz Aktivitesinde Azalma

Tirozin kinaz, insülinin reseptörlerine bağlanması sonucunda ortaya çıkan sinyallerin iletiminde rol üstlenir. Tip 2 diyabette reseptör tirozin kinaz aktivitesinin, reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleriyle insülin direncinde sağlanan düzelme ve tirozin kinaz aktivitesinin normalleşmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumda insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak Tip 2 diyabette insülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuş ve buna bağlı olarak da reseptördeki bu kinazın otofosforilasyonu azalmıştır (15).

2- Reseptör Sinyal İleti Sisteminde Anomaliler

İnsülinin reseptöre bağlanmasından sonra oluşan sinyallerin iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların en önemlisi insülin reseptör substrat-1 olup diğerleri fosfotidil inozitol 3-kinaz ve Rad (Ras associated with diabetes)'dir. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS-1'deki spesifik tirozin kalıntılarını fosforlar ve insülin sinyalleri oluşur. Bu sinyaller hedef hücre

membranlarına glukozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 Diabetes mellitusta bu uyarı bozulmuştur.

3- Glukoz Transportunda Azalma

İnsülin direncinde hedef hücrelere yönelik glukoz taşınması spesifik transporter proteinlerinin azalmasına bağlı olarak bozulmuştur (50). Tüm hücrelerde glukoz tutulumu plazma membranlarında glikozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren GLUT proteinlerince yürütülür. Çeşitli dokulara yayılmış en az 5 farklı transporter tanımlanmıştır. Hem yağ dokusu hem de kas dokusunda major transporter olan GLUT-4 ekspresyonunun azalması insülin direncine neden olmaktadır (50).

4- Glukoz Fosforilasyonunda Azalma

Glukoz, hücre içi transportundan sonra fosforilasyona uğrar. Hekzokinaz enzimleri ile glikoz 6 fosfata dönüşür. Hekzokinaz enzimlerinden I-II ve III glukoz afinitesi yüksek olup glukoz 6 fosfataz tarafından inhibe edilir. Glukokinaz olarak da bilinen hekzokinaz IV'ün ise glukoz afinitesi düşüktür ve glukoz 6 fosfataz tarafından inhibe edilmez. Tip 2 diyabetlilerde hücre içi glukoz fosforilasyonu bozulmuştur. Hekzokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glukoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı adımdır (50).

5- Glukojen Sentetaz Aktivitesinde Bozulma

Glukoz hücre içinde oksidasyon ve glukojen oluşumu yolu ile iki şekilde kullanılır. Hem obezitede hem de Tip 2 diyabette insülinin glukojen sentezlenmesini stimüle etmesi bozulmuştur. Glukojen sentetaz kasta glukojen oluşumunu insüline bağımlı olarak düzenleyen bir enzimdir. Tip 2 Diabetes mellitusta glukojen sentetaz aktivitesi azalmış ve insülinin glukojen sentetazı aktive etme gücü ciddi olarak bozulmuştur.

6- Glukoliz / Glukoz Oksidasyonunda Defektler

İnsülin aracılığı ile glukoz kullanımının diğer major yolu olup diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber bu defektin insülin direncine katkısı azdır.

2.2.6.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

Monogenik veya poligenik olduğuna dair tartışmalar sürmekle birlikte, soya-çekimin Tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir rol oynadığı tartışmasızdır. Monozigot ikizler üzerinde yapılan konkordans-diskordans gözlemleri bunu açıkça ortaya koymuştur (51-60). Monozigot ikizlerin birinde diyabet tanısı konursa, diğer ikizde görülme riski hayat boyunca %70-100 arasındadır. Sadece monozigot ikizlerde değil, herhangi bir Tip 2 diyabetik kişinin birinci derece akrabalarında diyabet görülme riski hayat boyunca %40-50 arasındadır (61). Genetik predispozisyon bu nedenle majör bir belirteçtir ve diyabetik fenotipin oluşmasında çevresel faktörlerin sadece küçük bir etkisi olabilir. Bununla birlikte, yaşam tarzı ve diğer sosyal değişkenlerin oldukça büyük bir klinik önemi vardır. Glukoz homeostazisi göz önüne alındığında, klinik açıdan aşikar Tip 2 diyabet, tipik olarak aşağıdaki sıra ile gelişen ve hastalık sürecinin farklı evrelerini temsil etmesi olası üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir (62):

- 1- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- 2- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta- hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
- 3- Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Pek çok araştırma göstermiştir ki, yükselmiş açlık kan şekeri ile birlikte karaciğerde glukoz üretiminin artması Tip 2 diyabetin göreceli olarak geç bir fenomenidir (63-66). Karaciğerdeki bu artmış glukoz üretimi, glukagon ile hepatik insülin oranında meydana gelen değişikliğin karaciğer metabolizmasına etki ederek karaciğerde glukoneogenezi artırması sonucu meydana gelmektedir.

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta-hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde iki faz dikkati çeker. Biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgısı fazıdır. İnsülin pulsatil salgılanır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzeninde değişiklikler Tip 2 diyabet gelişimine giden yolda beta-hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtileridir ve genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmadan tespit edilebilir. İnsülin tarafından uyarılan glukoz kullanımında azalma veya insülin direnci, Tip 2 diyabet gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Martin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada her iki ebeveyni de Tip 2 diyabet hastası olan çocuklarda, insülin duyarlılığı ile birlikte insülin sekresyon şekli incelenmiştir (67). Çocuklar her 5 yılda bir incelenmiş ve araştırmacılar insülin duyarlılığındaki azalmayı Tip 2 diyabet klinik olarak ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde

tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, insülin sekresyonundaki değişiklikler aşikar hipergliseminin başlangıcından sadece 3-5 yıl öncesinde tespit edilebilmiştir.

Saad ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Tip 2 diyabetin iki aşamada gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir (68). Öncelikle genetik ve/veya edinsel faktörlerin etkisiyle insülin direnci gelişmektedir. Bu evrede kişi hala normal açlık glukoz değerlerine sahiptir. Ancak; zamanla pankreas beta-hücrelerinde yetmezlik gelişmekte ve Tip 2 diyabet manifest hale geçmektedir (68). Weyer ve arkadaşları ise çalışmalarında insülin direnci ile birlikte betah ücre disfonksiyonunun hastalığın tüm evrelerinde glukoz toleransını olumsuz yönde etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (69).

Görüldüğü gibi glukoz metabolizmasındaki intoleransın klinik diyabete ilerleme süreci yıllar alabilmektedir (70). Tip 2 diyabet tanısı konmadan önce hem insülin işlevinde azalma hem de insülin sekresyon bozuklukları mevcut olmalıdır (68, 69, 71). Şiddetli insülin direncinin mevcut olduğu hastalarda, eğer insülin sekresyonları yeterli miktarda arttırılabilirse, glukoz seviyeleri normal seyredebilir.

Azalmış insülin duyarlılığı klinik olarak insülin tarafından uyarılan glukoz kullanımındaki azalma ile tespit edilir. Bununla birlikte, hücre düzeyinde insülin direnci insülinin işlevinde azalma şeklinde tanımlanır ve sadece glukoz kullanımını değil aynı zamanda insüline karşı diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zaman içinde çeşitli sinyalizasyon yollarında, pek çok hücre ve dokuda farklı defekt ve bozuklukların değişik kombinasyonları gelişebilir ve bu durum, bu tip hastaların klinik fenotiplerindeki heterojenliği sağlar (72,73). Pima yerlilerinde insülin direnci, kalıtımla alınmış bir durumdur ve Pima yerlilerindeki Tip 2 diyabet sıklığında majör belirleyicinin insülin direnci olduğu düşünülmektedir (74,75).

Eriksson, Tip 2 diyabette insülin direncinin başlıca yerinin karaciğer olduğunu ileri sürmüştür (76). Bu direnç, hiperinsülinemi bulunduğu halde, karaciğer glukojenolizinin baskılanamaması ile belirlenir. Tip 2 diyabetiklerin akrabalarında karaciğerde insüline karşı direnç bulunmadığından, Tip 2 diyabette insülin direncinin başlama noktasının karaciğer olmadığı düşünülmüştür (77). Öncelikle genetik zeminde çevresel etkenlerin de katkısıyla gelişen insülin direnci ve sonrasında gelişen erken faz insülin salgısındaki bozukluk, insülinin glukoz metabolizması üzerine olan etkisini bozarak Tip 2 diyabet gelişimine yol açmaktadır. Sonuçta insülin direnci, Tip 2 diyabet etiyopatogenezinde önemli bir yere sahiptir.

2.2.7. İnsülin Direnci ve Klinik Diyabet Gelişimi

İnsülin direncine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenmektedir.

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik dönem)
2. Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
3. Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
4. Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem) (55)

1- Preklinik Diyabet Dönemi

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nisbeten normaldir. Fakat mevcut olan periferik insülin direnci nedeniyle normale göre daha fazla insülin salınarak bu durum aşılmaya çalışılır. Bu şekilde açlık ve postprandiyal kan şekerleri normal sınırlar içerisinde tutulur. Açlık ve postprandiyal insülin düzeyleri ise yüksek bulunur (55).

2- Glukoz İntoleransı Dönemi

Diyabet açısından genetik yüklülük ve de obezite gibi yüksek risk grubunda olan bireylerde periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücrelerindeki ağır yük zamanla beta hücre yorgunluğuna ve insülin salgısında azalmaya neden olur. Glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir. Hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salınamamaktadır. Postprandiyal insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre yüksek olsa bile birinci döneme göre hayli azalmıştır (55).

3- Erken Klinik Diyabet Dönemi

Birinci ve ikinci dönemdeki kompensasyon mekanizması bozulmaya başlar ve karaciğerde glukoz yapımı artarak açlık plazma glisemisine yol açar. Postprandiyal hiperglisemi yanında açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl'nin altında olduğu bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır (55).

4- Klinik Diyabet Dönemi

Açlık plazma glisemisi 140 mg/dl'yi geçince insülin salgılanması azalmaya başlar. İnsülin direnci yine de devam eder. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde hiperglisemi insülin salgı artışı ile kompanse edilemediği gibi glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülini daha da az salgılamaya başlar. İnsülin direncinin bu dönemde ağırlaşmasında lipotoksitenin yani serbest yağ asitleri artışının da katkısı vardır (55).

2.2.8. İnsülin Direncinin Ölçülmesi

Bugün insülin direncini ölçmek amacıyla birçok araştırmacılar tarafından dolaysız ya da dolaylı olarak birçok yöntem gelişmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlarını kısaca şöyle özetleyebiliriz:

1. İndirekt Metodlar

İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi:

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık insülin/glisemi oranı
- Açlık insülin/c peptid oranı
- OGTT de 1. saat insülin düzeyi
- OGTT de 1. saat insülin/glisemi oranı

2. Direkt Metodlar

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

A-İnsülin Direncini ve Sekresyonunu Birlikte Ölçen Metodlar:

- Homeostasis model assesment (HOMA)
- Continuous infusion of glucose with model assestment (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
- Hiperglisemik klemp

B-Sadece İnsülin Direncini Ölçen Metodlar:

- Öglisemik hiperinsülinemik klemp
- İnsülin tolerans testi

İnsülin Direncinin İndirekt Ölçülmesi

Açlık insülin düzeyleri:

Son yıllarda yapılan gözlemler, açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13mU/ml'den büyük olanların %74'ünde; 18 mU/ml en büyük olanların da tümünde insülin direnci saptamıştır.

İnsülin, glukoz ve c peptid oranlarına göre insülin direnci:

Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen açlık insülin, c peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p<0.01$).

İnsülin (pM)/glisemi (pM) oranı > 22 veya

Glisemi (mg/dl)/ insülin (mU/ml) oranı< 6 veya

İnsülin (pM) / c peptid (pM) oranı > 0.1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir.

OGTT'de 1. saat insülin düzeyi:

Normal bireylerde OGTT'de, glukoz verilmesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 80 mU/ml'nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri insülin direncini gösterir.

İnsülin tolerans testi:

İnsülinin İV verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saat açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp, 0.05 – 0,1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin İV verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glikoz yarılanma zamanı ($t_{1/2}$), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.

İnsülin Direncinin Direkt Ölçümü

Homeostasis Model Assesment (HOMA):

Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/L, insülin mU/ml, c peptid mmol/L birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, beta hücre fonksiyonlarında (%B) ve insülin direnci (R) hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ($r:0.83$, $P<0.0$) ve diyabetik hastalarda ($r:0.92$, $p<0.0001$) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (%B için 32; R için %31) (40).

Glikozun Sürekli İnfüzyonu Modeli (CIGMA):

Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı arteriyelize edilir (60 C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek.). Diğer koldan 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50. 55. 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerin ortalamasından elde edilen rakamlar (glukoz, mmol/L'ye; insülin, mU/ml'e; c peptid mmol/L' ye dönüştürülerek), hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır (normal bireylerde $r:0,79$, $p<0.0002$; diyabetik hastalarda $r:0.91$, $p<0.0002$).

Minimal Model (Sık aralıklı İVGTT):

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin (veya c peptid) değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Teste sabah, 10 saatlik açlık sonrası başlanır ve 5 dakika aralıklarla 4 kez kan alındıktan sonra 0.5 mg/kg glukoz İV olarak hızlıca verilir. Sonraki üç saat içinde 26 kez kan alınır ve bir bilgisayar programı yardımı ile hesaplama yapılır. Pratik hayatta yaygın değildir fakat bilimsel araştırmalarda kullanılan bir testtir.

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp:

Periferik insülin direncini belirlemede, **-altın standart-** olarak kabul edilen bir testtir. Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır.

İnvaziv olan özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektiğinden bu test de rutinde pek kullanılmaz fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir.

Hiperglisemik Klemp:

Hasta, HECT'de olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini, 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla testin ilk 14 dakikasında 9.622 mg/m2

dozunda hızlı glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5-10 dakika aralarla alınan arteriyelize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları yeniden belirlenir. Bu test de nisbeten invaziv ve pahalı bir testtir ve pek yaygın değildir.

2.3. D Vitamini- Hormunu

2.3.1.Tanım ve Önemi

İnsan organizması için vitaminlerin önemi tartışmasızdır. Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitamini (78).

D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (78).

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (79). 1923 'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (80). Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (81). 1930'da Windous ve arkadaşları Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitaminD2 ve vitamin D3'e dönüştüğünü saptamışlardır (82).

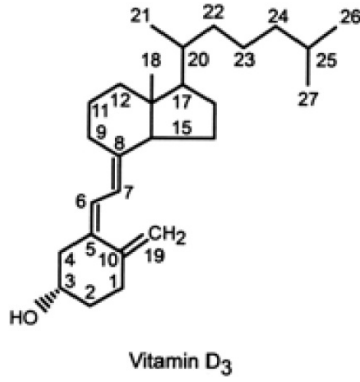
Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (78).

D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu ağırlaştırır ve presipite eder ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır (1).

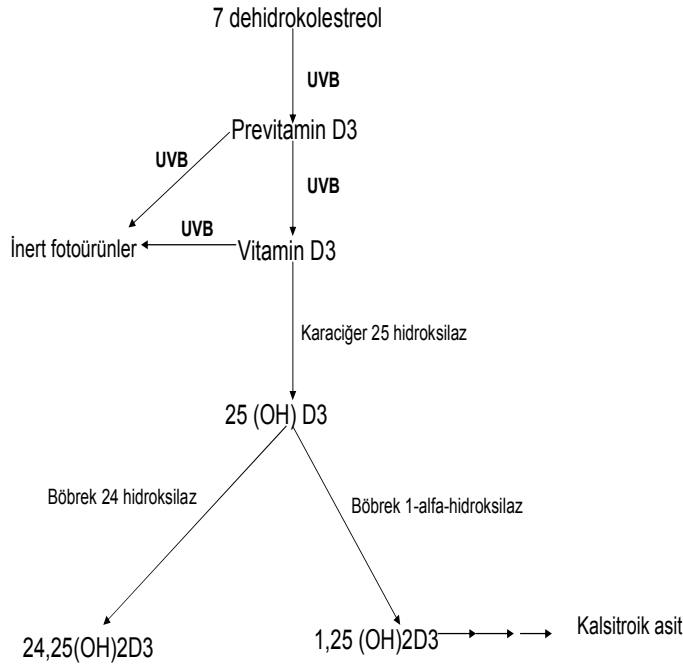
D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (1).

2.3.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamini; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış , diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [D2 vitamini; 25(OH)D2] ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden (7DHC) türeyen kolekalsiferoldür [D3 vitamini; 25(OH)D3]. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir (şekil 2.1). Bitkisel kökenli D2 vitamini (ergokalsiferol) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir (2,83).



Şekil 2.1. D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması (83).



Şekil 2.2. D vitamini sentezi

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (78,84).

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterole (7-DHK) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm) epidermisi geçer ve 7-DHC deki çift bağlar tarafından absorbe olur, bunun sonucunda, inaktif pro D3 vitamini (7-DHC) pre D3 vitaminine dönüşür. (Şekil 2.2)

Biyolojik olarak inert bir madde olan pre D3 vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globülin olan DBP'ye (D vitamini Bağlayıcı Protein) bağlanarak karaciğere taşınır (78,84).

Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D3 alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden 7DHC'e dönüşebilir. Bu nedenle D vitamin intoksikasyonu oluşmamaktadır. Oluşan izomerlerin, kalsiyum

metabolizması üzerine çok az etkili olduğu düşünülmektedir(1,78)

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir (80).

Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hydroxylase enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenir (84,85).

25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8- 80 ng/ml (20- 200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (78,84).

Kalsidiol, DBP(D Vitamini Bağlayıcı Protein)'nine bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçmektedir. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25-hydroxyvitamin D-1 – α hydroxylase [1 α -OHase; veya CYP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)D₂] dönüşür. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)D₂ vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (1).

Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmının böbrek proksimal tubuluslarında olur. Plasenta en önemli ekstrarenal 1,25(OH)D₃ yapım yeridir (78,86).1 α hidroksilaz enziminin en önemli regülatörü paratiroid hormonudur. (Şekil 2.3) Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)D₂ vitamini üretimini arttıran diğer faktörlerdir (Tablo2.6) .Bu enzimi sentezleyen CYP1 geni, 12q13 kromozom bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları "vitamin D bağımlı raşitizm tip 1"den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)D₃ vitamini günde 1 micrograma kadar üretilir ve plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Plazma yarılanma süresi 3- 6 saattir (78,84).

2.3.4. D vitamini Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D, D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir (78).

1,25(OH)₂D vitamini, DBP(D vitamini bağlayıcı Protein)'ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. DBP ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Plazma DBP miktarı, sirkülasyonda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP' nin %5'i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. 25(OH)D veya 1,25(OH)₂D vitamini total miktarının yalnız %1'inin dolaşımda serbest bulunması, D vitaminin intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (86).

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindendir. VDR'lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD'luk bir proteindir. VDR'leri barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃ üreten yerlerdir (78,87).

D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere D vitamini yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE'ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalin fosfataz üretilir. 1,25(OH)₂D'nin hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır. Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfatidilinozitol metabolizmasını uyarır (78,84).

2.3.5. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacımızın çok az miktarı doğal gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise vücudumuzun en büyük organı olan ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7DHC'un fotoizomerizasyonu ile başlayan ve

gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. 25(OH)D vitamininin serumdaki seviyesi mor ötesi ışınlar ile artar, ancak endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂D vitamini ise mor ötesi ışınlardan etkilenmemektedir (78, 85).

Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7DHC miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte D vitamin yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00-15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoler ve albedo (yüzeyden ışınların yansıması) olarak sıralanabilir. Kişisel faktörlerden ise; cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir (2, 88,89).

Güneş Zirve Açısı (GZA, Solar Zenith Angle-SZA): Güneş ışınlarının yer yüzeyine geliş açısıdır ki dünyanın güneş ve kendi etrafında dönmesine bağlı olarak güne ışınları ile yer yüzünün pozisyon değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Güneş gökte en yüksek noktada olduğunda GZA en düşük açı olup, güneş ışınları en kısa yoldan yeryüzüne ulaşarak, tüm ışın enerjisi küçük bir alana düşmektedir. Ancak güneş batı veya doğu pozisyonunda olduğunda ışınlar daha uzun yoldan geçerek mor ötesi ışınların enerjisi yeryüzünde daha geniş bir alana yayılmaktadır. Dar GZA'sı yazın, öğlen vakti ve ekvatora yakın enlemde bulunurken, geniş GZA ise kışın, erken öğleden evvel, geç öğleden sonra ve yüksek enlemlerde bulunmaktadır. (78,89).

Enlem ile mevsimsel değişiklikler: D vitamini kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamin sentezlenmektedir (89).

Atmosferin özellikleri: Bunlardan ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunmaktadır. Ayrıca, ozon tabakası maksimum miktarda ilkbaharda bulunurken, sonbaharda en düşük seviyede bulunmaktadır. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde %10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır (89).

Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği: Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir. Havadaki aerosoller de önemli bir faktör teşkil etmektedir. Nitekim Avrupa'da endüstri devrimi döneminde raşitizmin %80-90 gibi oranlarda görülmesinin en önemli nedenidir (89,90).

Melanin: Cildimizde bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucumuzdur. Melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezlettiren 290-315nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve pro D3 vitamini ile güneş ışığı için yarı maya girer. Ciltte melanin miktarı artıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir.

Yaşlanma: Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır (91,92).

Güneş gören cilt alanı: Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Özellikle Arap ülkelerinde yapılan yayınlarda, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engelleyerek D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir (93).

Güneş koruyucular: UVB ve son zamanlarda UVA (321–400nm) ışınlarını absorbe etmek için üretilen bu ürünler aynı zamanda cildin D vitamin yapımını engellemektedir. Mor ötesi ışınlarının D vitamin sentezi özelliğinden yararlanmak istiyorsak, kısa süreli olarak ve güneş koruyucusuz güneş ışınlarına maruz kalınmalı ancak sonrasında güneş koruyucu sürülmelidir (79, 89, 94).

Obezite: Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir (95,96).

2.3.6. D vitamini İhtiyaçları:

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte morötesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'den sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde D vitamin üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır.(78, 97, 98, 99).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 İÜ/gün, 51- 70 yaş arasına 400 İÜ/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 İÜ/gün D vitamini önerilmektedir (78,100). Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 İÜ/gün D vitamin desteği öneriyor

(101).

Yukarıda önerilen dozlar genelde kemik sağlığını ve çocukları raşitizmden koruması için önerilen dozlardır. D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük optimal D vitamin ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamin miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksititeyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 İÜ ile 4000 İÜ gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (102).

Gebelikte ve laktasyonda, optimal D vitamin ihtiyaçları bilinmemekle birlikte bugün önerilen 200-400 IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Gebeliğin son trimesterinde 1000 İÜ/gün D vitamini desteği alan ve almayan gebeler arasında, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliği daha fazla olduğu, bebekler bir yaşında görüldüğünde, daha az kilo aldıkları ve büyüme hızının daha düşük olduğunu bildirilmektedir (103). Hollis BW ve Wagner CL. Emziren annelere 2000 ve 4000 İÜ/gün D vitamini verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamin ihtiyaçlarının karşılanacağını ve süt çocuklarının D vitamin değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirmektedirler (104).

D vitamin eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır: 1,25(OH)₂D vitamin ve 25(OH)D vitamini. Serum 25(OH)D vitamin değerleri en uygun laboratuvar test olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir (1). Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınların etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir. Serum 25(OH)D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂D vitamin değerleri etkilenmemektedir (83).

Serum 25-(OH) D vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (83). Ancak bazı otörler son zamanlarda yapılan yayınlarda bu değerleri <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30ng/ml normal olarak kabul etmektedir (105). (Tablo 2.7)

Tablo 2.7. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu (99)

25(OH)D Vitamini (ng/ml)	25(OH)D Vitamini (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerde ki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

D vitamini ihtiyacı ve optimal serum 25(OH)D değerlerinin ne olması gerektiği bugün cevap arayan sorulardır. Değişik nedenlerden dolayı güneş ışınlarından yararlanılmadığında, diyet ile destek yapılmalıdır. Güneş ışınlarıyla gerçekleşen D vitamin yapımı, birçok faktörden etkilendiğinden her toplum ve kişi için farklı değerlerde oral D vitamin desteğine ihtiyaç vardır.

2.3.7. D Vitamini – Hormonun Fonksiyonları

a) Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları

D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

a1) Barsaklarda 1,25(OH)₂ D vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

a2) 1,25(OH)₂ D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile

sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂ D vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂ D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor- Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

a3) 1,25(OH)₂ D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (78,84).

b) Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (1,3,5,83).

Enterosit, osteoblast ve distal renal tubulusların hücre nukleusları dışında birçok dokuda 1,25(OH)₂ D vitaminin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR reseptörlerinin gösterilmesi en önemli buluşlardan birisidir (106). Tablo 2.8'de D vitaminin hedef olabileceği dokular görülmektedir.

Tablo 2.8. 1,25(OH) D vitaminin hedef hücreleri (106)

	Kanıtlanmı	Varsayılan
1	Enterosit(bağırsak)	Adacık hücreleri, pankreas
2	Osteoblast	Mide, endokrin hücreleri
3	Distal renal tubulus	Hipofiz hücreleri
4	Paratiroid hücreler	Over hücreleri
5	Ciltteki keratinositler	Plasenta
6	Promiyelosit, Monosit	Beyin (hipotalamus)
7	Lenfosit	Epididimis
8	Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
9	Shell gland	Aortik endotelyal hücreler
10	Tavuk korioalantoid membranı	Cilt fibroblastları

b1) Diyabet:

D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immun sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (107,108). Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir (109).

Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)₂D vitamini desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (100,102). 1,25(OH)₂D vitaminin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)₂D vitamini ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının %80'den %50'ye, diyabet sıklığının ise %56'dan %8'e indiği bildirilmiştir (110,111).

Hypponen ve ark, bir yaşından itibaren 2000 İÜ/gün D vitamini desteği almış olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (112). Fuller

ve ark, D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (113).

Hayvan modellerinde 1,25(OH)₂D vitamini eksikliğinin pankreatik insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir (114).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yaralı etkileri vardır (115). Pittas A. ve ark, 20 yıl takip edilen 83,779 yetişkin kadından 4843'de diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlar. Daha yüksek değerlerde D vitamin ve Ca alan yetişkinler, daha düşük değerlerde D vitamin ve Ca alanlara göre, tip 2 diyabet gelişme riskinin %13 oranında daha az olduğu bildirilmektedirler. Burada D vitamini hangi mekanizma ile diyabet riskini artırdığı açık değildir. Ancak burada pankreas beta hücrelerin bozukluğu ile D vitamin arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (116).

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (117). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransında suçlanmıştır (118).

b2) Kanser:

Laboratuar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (119).

b3) Enfeksiyon Hastalıkları:

Tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda D vitamin değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamin eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (120,121).

Bunun yanında viral gribal enfeksiyon sıklığının D vitamin serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal enfeksiyonların artığı bildirilmektedir (122).

Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda %80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür (123,124).

b4) Beyin Gelişimi:

Eyles ve ark, annelerinde şiddetli D vitamin eksikliği olan yavru farelerin beyinlerinde kalıcı hasar geliştiğini saptamışlardır (125). D vitamin eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir.

Yetersiz D vitamini desteği gören erkek çocuklarda ileri yaşlarda şizofreni görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Yazın doğan hastalarda şizofreninin daha sık olduğu bunun da annenin güneş görmemesinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca temmuz-ağustos aylarında doğanlarda öğrenme güçlüğünün daha fazla olduğu görülmüştür (126,127).

b5) Kalp Hastalıkları:

Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerinden vasküler musküler kontraksiyon fonksiyonlarını arttırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı görülmüştür (127,128).

D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında %53 daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarıyla D vitamin yapımına etkisinin olduğunu düşündürmektedir (129,130).

b6) Transplantasyon:

Transplantasyon sonrası doku kabulünde D vitamininin önemli yeri olduğu bildirilmektedir. Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer ve barsak transplantasyonunda önemli yeri olduğu ve deney farelerinde yeni dokunun yaşamasını %10–30 oranında arttırdığı bildirilmektedir (131).

b7) Kronik Böbrek Hastalığı:

Önemli buluşlardan biri, VDR'nin paratiroid bezlerinde bulunmasıdır. 1,25(OH)2D vitamini PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Bu da PTH ile 1,25(OH)2D vitamini arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına delildir. Kronik böbrek

hastalarında D vitamini yapımı yetersiz olduğundan hiperparatiroidi gelişmektedir. Burada paratiroid bezin hücre proliferasyonu VDR aracılığıyla meydana gelir. Diyaliz hastalarında gelişen renal osteodistrofinin D vitamini ve analogları ile tedavisinin paratiroidlerde bulunan VDR ile mümkün olduğu anlaşılmıştır (84,132).

b8) Psöriazis:

1,25(OH)₂D vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanını doğurmuştur. Kalsitriol analogu olan “ calsipotriol ” psöriazis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (78).

b9) Raşitizm, Osteoporoz ve Osteomalazi:

D vitamini eksikliğinin klinik bulguları çocuklarda raşitizm olarak adlandırılırken, yetişkinlerde ise osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır (78). İskelet kaslarında 1,25(OH)₂D vitamini için reseptörler bulunmaktadır. D vitamini eksikliğinde hastalar çoğu zaman kemik ve kaslarda ağrıdan şikayet etmektedir. Bu hastalar çoğu zaman fibromiyalji ve nonspesifik kollajen vasküler hastalıklar gibi yanlış tanı almaktadırlar. Fibromiyalji şikayetleri olan hastaların %40-60 oranında D vitamini eksikliği veya osteomalazi mevcuttur (1).

b10) İmmün Fonksiyonları ve Otoimmün Hastalıklar

D vitamininin bilinen klasik fonksiyonu, kalsiyum homeostazını ve bunun sonucu olarak da kemik formasyonunu sağlamaktır. Ancak daha az bilinen bir fonksiyonu ise immün sistem üzerine etkisidir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin (VDR) tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur (133,134).

Lenfositlerin önemli miktarda VDR içerdiği ilk defa Manolages ve ark. tarafınca gösterilmiştir (135). T hepler hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2) (139). Th1 hücreler hücresel bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (örneğin; virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler İnterferon-gama (INF- γ), İnterlökin-2 (IL-2) ve Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun

kendi proteinlerine karşı yönelirler. Multipl skleroz, tip1 DM ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazitle) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (137).

Th1 ve Th2 hücreler 1,25(OH)₂D vitamininin direkt hedefleridir. Sessiz CD4+T hücreler D vitamin reseptörü (VDR) eksprese ederler ancak bu düşük konsantrasyondadır. Aktivasyondan sonra bu konsantrasyon 5 kat artar. 1,25(OH)₂D vitamini artırılmış Th1 hücrelerinin proliferasyonunu, INF- γ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltırken, Th2 hücrelerinden ise IL-4 üretimini artırır (131). İn vivo ortamda D vitamininin otoimmün hastalıkları baskılamasındaki rolünün IL-2 (139) ve IL-4 (140) sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.

D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, bu hücrelerde immunglobulin salgılanmasını baskılaması şeklindedir (78). Abe ve ark.(141) ile Tanaka ve ark. (142) D vitamininin promiyelositlerin proliferasyonunu baskıladığını ve bu hücrelerin monositlere dönüşmesine neden olduğunu göstermişlerdir.

1993'da S. Yang ve ark, yüksek doz D vitamininin immunsupresif etkisinin olduğunu saptamışlar. D vitaminin bu özelliği, otoimmün hastalıkların kontrolünde yeni kullanım olasılıkları olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalığının (İBH) tedavi ve korunmasında D vitamininin etkileri araştırılmış. İL-10 eksik (Knock out mice) farelerde 1,25(OH)₂D₃ eksikliğinde semptomların ve hastalığın şiddetinin artmasına neden olmuş . İBH klinik bulguların 6-8 haftada geliştiği, ancak D vitamini ile yüksek Ca diyeti alanlarda İBH'nın gelişmesinin engellendiği gösterilmiş (106).

Deney çalışmalarının yanında, insanlarda da birçok otoimmün hastalıkta D vitaminin yeri ve kullanım alanı araştırılmıştır. İnsanlarda diyetle D vitamin eksikliği otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini artırdığı bilinmektedir. Multiple Skleroz, Sjögren sendromu, romatoid artrit, tiroidit ve Crohn hastalığının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (114, 143,144).

b11) Hashimoto Tiroiditi:

D vitamini kalsiyum homeostazı, hücre proliferasyonu ve otoimmünitede rol almaktadır. 1,25(OH)₂D vitamini, D vitaminin en aktif formu olup hayvan modellerinde otoimmün tiroidit gelişmesini etkili bir şekilde önlediği (145) ve hücrelerde HLA class II

ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (146). Almanlarda yapılan bir çalışmada intron 6 da lokalize vit D 1 α -hidroksilaz geninin C/T polimorfizminin Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu görüldü (147).Yine Tayvanlı Çinlilerde yapılan çalışmada exon 2'deki C/C homozigot VDR-Fok I gen polimorfizmi olanlarda Hashimoto tiroiditi gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (148).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (A.Ü.T.F) İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 30-65 yaş arası 25 normal, 25 prediyabet, 25 diyabet tanısı konulmuş toplam 75 olgu alındı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Eylül 2008 tarih ve 21318 sayılı izin alınmış (Ek 1) ve çalışma Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.1. Olgular

Çalışmaya 55'i kadın 20'si erkek toplam 75 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 30-65 yaş arasında olmak
2. Oral antidiyabetik veya insülin tedavisi almamak,
3. Ca^{+2} metabolizmasını etkileyebilecek ilaç (Ca ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatorleri, antiepileptikler, tiroid hormon ilaçları, steroidler) kullanmamak,
4. İnsülin direnci ve Ca^{+2} metabolizmasını etkileyebilecek ek hastalığı (karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, kemik hastalıkları, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumları) olmamak,
5. Sağlıklı bireyler için ailesinde diyabet öyküsü olması,

Çalışmaya dahil olmama kriterleri:

1. 30 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak,
2. Oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alıyor olmak,
3. Ca^{+2} metabolizmasını etkileyebilecek ilaç (Ca ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatorleri, antiepileptikler, tiroid hormon ilaçları, steroidler) kullanmak
4. İnsülin direnci ve Ca^{+2} metabolizmasını etkileyebilecek ek hastalığı (karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, kemik hastalıkları, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumları) olmak
5. Sağlıklı bireyler için ailede diyabet öyküsü olmaması,

Olgular oral glukoz tolerans testi sonucuna ve açlık kan şekeri düzeylerine göre hastalara dört gruba ayrılmış (67) ve BAG ve BGT olan bireyler prediyabet olarak kabul edilmiştir.

1. Açlık Kan Şekeri 100-125 mg/dl arasında olup oral glukoz tolerans testi 2. saat Kan Şekeri 140-199 mg/dl olan hastalar “ Bozulmuş glukoz toleransı”
2. Açlık Kan Şekeri 100-125 mg/dl arasında olup oral glukoz tolerans testi 2. saat Kan Şekeri <140 mg/dl olan hastalar “Bozulmuş açlık glukozu”
3. Açlık Kan Şekeri 100-125 mg/dl arasında olup oral glukoz tolerans testi 2. saat Kan Şekeri ≥ 200 mg/dl olan hastalar “ Tip 2 Diabetes Mellitus “
4. Açlık Kan Şekeri < 100 mg/dl olan ve oral glukoz tolerans testi 2. saat Kan Şekeri <140 mg/dl olan hastalar “ normal kontroller”

Çalışmamızda tüm vakalara oral glukoz tolerans testi öncesinde kalsiyum ve D vitamininden zengin besinlerin olduğu bir anket uygulanarak aldıkları haftalık kalsiyum (miligram) ve D vitamini (international unit) hesaplandı. OGTT sırasında 0, dakikada, 25(OH)D düzeyi, 1,25(OH)D₃ düzeyi, PTH, kreatinin (kr), kalsiyum (ca), fosfor (p), albümin, alanin amino transferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), lipid profili için kan alındı.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Tüm olguların aynı mezur ile boy ve bel çevresi, aynı baskül ile vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı giysilerle, aç karnına ve ayakta ölçüldü. Boy ölçümleri çıplak ayakla, ayakta dik dururken ve derin inspirasyon sırasında yapıldı. Beden kitle indeksi vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması formülünden elde edildi (ağırlık / boy², kg / m²). Bel çevresi, en alt kosta ile processus spina ilaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel transfers mezru ile ölçülerek kaydedildi (**Error! Reference source not found.**).

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Vakaların en az 8 saatlik en fazla 14 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:30'da Merkez Laboratuvarı OGTT ünitesinde 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi yapıldı (**Error! Reference source not found.**). Olguların bir ön kol yüzey venine intravenöz kanül takıldı ve test sonuna kadar rahat bir sandalyede oturmaları sağlandı. Takılan iv kanül yoluyla hastalardan 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda kan glikoz ölçümü, 0,60,120. dakikalarda insülin ölçümü, 0. dakikada 0, dakikada, 25(OH)D düzeyi, 1,25(OH)D₃

düzeyi, PTH, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albümin, ALT, ALP, lipid profili için kan alındı. 25(OH)D ve 1,25(OH)D₃ için alınan numuneler aynı anda çalışılmak üzere test sonunda santrifüj edilmiş ve plazmalar -80°C derecede analiz yapılana dek A.Ü.T.F Endokrinoloji laboratuvarında saklanmıştır. Diğer parametreler ise merkez laboratuvarında aynı gün içinde çalışılmıştır.

Kalsiyum düzeyleri, krezolftalein kompleksi reaksiyonu ile kolorimetrik olarak; Fosfor düzeyleri, amonyum fosfomolibdat reaksiyonu ile kolorimetrik olarak; Albümin düzeyleri, bromkresolyeşille (BCG) kompleks oluşturma reaksiyonu ile kolorimetrik olarak ; Alkalen fosfataz düzeyleri ,AMP tampon ve p-nitro-fenil – fosfatla kolorimetrik olarak; Alanin amino transferaz düzeyleri, IFCC'e (The international Federation of Clinical Chemistry) göre enzimatik olarak; Kreatinin, saffe metoduna göre kinetik olarak; total Kolesterol düzeyleri, kolestrol oksidaz- peroksidaz reaksiyonu ile enzimatik olarak; HDL (high density lipoprotein) direkt ölçümle enzimatik olarak; LDL (low density lipoprotein), trigliserid <400 mg/dl ise hesaplamalı olarak; LDL-kolesterol= total kolesterol-(HDL+trigliserid/5) şeklinde; trigliserid >400 mg/dl ise LDL – kolesterol kiti ile homojen enzimatik yöntemle direkt olarak; trigliserid düzeyleri trinder reaksiyonu ile enzimatik olarak; kan şekeri Glukoz heksokinaz yöntemi ile Roche Modüler Biyokimya analizörlerinde çalışılmıştır.

PTH (Parathormon) düzeyleri, Roche modüler E-170 hormon analizöründe elektrokemilüminesans yöntemiyle ölçüldü. 25(OH)D vitamin immunocrom marka cihazda Kromotrofik metod kullanılarak çalışıldı. 1,25 (OH)₂D₃ biosource marka cihazda RIA (radio-immun assay) yöntemiyle; insülin ise immunotech marka cihazda IRMA (immunoradiometric assay) kullanılarak ölçüldü.

İnsülin diencini değerlendirmek için HOMA skoru (Homeostasis Model Assesment) kullanıldı.

$$HOMA1-IR= (FPI \times FPG)/22.5$$

$$HOMA1-\%B= (20 \times FPI)/(FPG-3.5)$$

Bu formüller IR ve B hücre fonksiyonunu gösterir. FPI (Fasting plasma insulin, mU/l) açlık plazma insülin konsantrasyonunu ve FPG (Fasting plasma glukoz, mmol/l) açlık plazma glukoz konsantrasyonunu gösterir.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Normal dağılan verilerde gruplar arasındaki fark için ANOVA testi uygulandı, normal dağılmayan veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA ya da Kruskal Wallis testi sonucunda bulunan p değeri anlamlı bulunduğunda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Kategorik veriler için Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (A.Ü.T.F) İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 30-65 yaş arası 25 normal, 25 prediyabet, 25 diyabet tanısı konulmuş toplam 75 olgu alındı. Olgular oral glukoz tolerans testi sonucuna ve açlık kan şekeri düzeylerine göre hastalara dört gruba ayrılmıştır. Bu olgulardan BAG ve BGT olan 25 olgu prediyabet, 25 olgu diyabet, 25 olgu ise kontrol olmak üzere 3 gruba indirilmiştir. Olguların 55'i (%73,3) kadın, 20'si (%26,7) erkekti. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Grupların cinsiyete göre dağılımı

			CİNSİYET		Toplam
			E	K	
GRUP	kontrol	N	5	20	25
		% GRUP	20,0%	80,0%	100,0%
	prediyabet	N	5	20	25
		% GRUP	20,0%	80,0%	100,0%
	diyabet	N	10	15	25
		% GRUP	40,0%	60,0%	100,0%
Toplam	N		20	55	75
	% GRUP		26,7%	73,3%	100,0%

E: erkek K: kadın N: olgu sayısı

Ortalama yaş, kontrol grubunda $46,8 \pm 8,3$ yıl; prediyabet grubunda $48,8 \pm 7,9$ yıl; diyabet grubunda $52,8 \pm 7,1$ yıl olarak saptandı. Ortalama bel çevresi, kontrol grubunda $93,8 \pm 8,7$ cm; prediyabet grubunda $101,4 \pm 9,5$ cm; diyabet grubunda $97,1 \pm 1$ cm olarak saptandı. Ortalama BKİ, kontrol grubunda $31,1 \pm 4,3$ cm; prediyabet grubunda $32,9 \pm 4$ cm; diyabet grubunda $30,5 \pm 4,4$ cm olarak saptandı. (Tablo 4.2.) Bu gruplardan kontrol grubu, diyabet grubuna göre daha gençken, diğer gruplar benzerdi. BKİ'leri gruplar arasında benzerdi. Belçevreleri prediyabetik grupta diyabetik ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. (Tablo 4.3)

Tablo 4.2 Grupların yaş, BKİ, Bel çevrelerine göre dağılımı

		N	ortalama±(SD)	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	kontrol	25	46,88±8,34	30,00	60,00
	prediyabet	25	48,88±7,97	32,00	62,00
	diyabet	25	52,84±7,18	40,00	64,00
	Total	75	49,53±8,13	30,00	64,00
BKİ (kg/m2)	kontrol	25	31,16±4,31	23,00	41,00
	prediyabet	25	32,92±4,00	26,00	40,00
	diyabet	25	30,56±4,42	23,00	43,00
	Total	75	31,54±4,31	23,00	43,00
Bel çevresi (cm)	kontrol	25	93,80±8,77	78,00	108,00
	prediyabet	25	101,44±9,53	82,00	117,00
	diyabet	25	97,12±11,03	64,00	119,00
	Total	75	97,45±10,19	64,00	119,00

BKİ: Beden kitle indeksi SD: standart sapma N: olgu sayısı

Tablo 4.3 Grupların yaş, BKİ ve bel çevrelerinin istatistiksel karşılaştırılması(p değerleri)

Bağımsız değişken	(1) GRUP	(2) GRUP	P değeri
Yaş (yıl)	kontrol	Prediyabet	1,000
		Diyabet	,027
	prediyabet	Kontrol	1,000
		Diyabet	,236
	diyabet	Kontrol	,027
		Prediyabet	,236
BKİ (kg/m2)	kontrol	Prediyabet	,444
		Diyabet	1,000
	prediyabet	Kontrol	,444
		Diyabet	,161
	diyabet	Kontrol	1,000
		Prediyabet	,161
Bel çevresi (cm)	kontrol	Prediyabet	,023
		Diyabet	,709
	prediyabet	Kontrol	,023
		Diyabet	,374
	diyabet	Kontrol	,709
		Prediyabet	,374

BKİ: beden kitle indeksi **p değeri**<0,05 anlamlı

Ortamala PTH, total kolesterol, HDL, LDL, düzeyleri gruplar arasında benzerken, ortalama VLDL ve trigliserid düzeyleri diyabetiklerde, prediyabetik ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Diğer gruplar benzerdi. (Tablo 4.4, Tablo 4.5)

Tablo 4.4 Grupların PTH, Total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserid ortalamaları

		N	ortalama±(SD)	Minimum	Maksimum
PTH (pg/ml)	kontrol	25	50,32±16,43	23,31	89,31
	prediyabet	25	46,75±12,05	24,04	71,51
	diyabet	25	46,88±16,23	23,02	82,36
	Total	75	47,98±14,93	23,02	89,31
TKOL (mg/dl)	kontrol	25	208,24±37,38	144,00	293,00
	prediyabet	25	214,64±39,95	153,00	284,00
	diyabet	25	226,04±53,75	149,00	388,00
	Total	75	216,30±43,18	144,00	388,00
LDL (mg/dl)	kontrol	25	127,88±29,93	68,00	198,00
	prediyabet	25	133,96±34,20	81,00	203,00
	diyabet	25	141,48±49,39	67,00	300,00
	Total	75	134,44±38,63	67,00	300,00
HDL (mg/dl)	kontrol	25	50,84±14,11	31,00	90,00
	prediyabet	25	49,16±13,73	31,00	73,00
	diyabet	25	45,56±10,10	31,00	69,00
	Total	75	48,52±12,79	31,00	90,00
VLDL (mg/dl)	kontrol	25	28,68±11,70	10,00	52,00
	prediyabet	25	30,72±9,4	18,00	53,00
	diyabet	25	39,40±17,35	13,00	91,00
	Total	75	32,93±13,88	10,00	91,00
TRIG (mg/dl)	kontrol	25	145,44±58,01	53,00	261,00
	prediyabet	25	151,56±46,49	94,00	265,00
	diyabet	25	198,64±85,63	67,00	450,00
	Total	75	165,21±68,87	53,00	450,00

SD: standart sapma N: olgu sayısı

Tablo 4.5 Grupların PTH, Total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserid ortalamalarının istatistiksel anlamı (p değerleri)

Bağımsız değişken	(1) GRUP	(2) GRUP	p değeri
PTH	kontrol	Prediabet	1,000
		Diyabet	1,000
	prediyabet	Kontrol	1,000
		Diyabet	1,000
	diyabet	Kontrol	1,000
		Prediabet	1,000
TKOL	kontrol	Prediabet	1,000
		Diyabet	,447
	prediyabet	Kontrol	1,000
		Diyabet	1,000
	diyabet	Kontrol	,447
		Prediabet	1,000
LDL	kontrol	Prediabet	1,000
		Diyabet	,656
	prediyabet	Kontrol	1,000
		Diyabet	1,000
	diyabet	Kontrol	,656
		Prediabet	1,000
HDL	kontrol	Prediabet	1,000
		Diyabet	,445
	prediyabet	Kontrol	1,000
		Diyabet	,968
	diyabet	Kontrol	,445
		Prediabet	,968
VLDL	kontrol	Prediabet	1,000
		Diyabet	,017
	prediyabet	Kontrol	1,000
		Diyabet	,070
	diyabet	Kontrol	,017
		Prediabet	,070
TRIG	kontrol	Prediabet	1,000
		Diyabet	,016
	prediyabet	Kontrol	1,000
		Diyabet	,040
	diyabet	Kontrol	,016
		Prediabet	,040

P değeri <0,05 anlamlı

Çalışmaya alınan gruplar arasında ortalama HOMA IR düzeyi; kontrol grubunda $1,71 \pm 0,81$; prediyabet grubunda $2,76 \pm 1,96$; diyabet grubunda $3,95 \pm 3,43$ olarak saptandı. Diyabet grubu, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ortalama HOMA β düzeyi kontrol grubunda

113,08±54,49; prediyabet grubunda 87,57±70,75; diyabet grubunda 72,69±73,16 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.6, Tablo 4,7)

Tablo 4.6. Grupların ortalama HOMA IR ve HOMA β düzeyleri

	N	Ortalama $\pm$ (SD)	Minumum	Maximum
HOMA IR				
Kontrol	25	1,71 $\pm$ 0,81	0,30	3,22
Prediyabet	25	2,76 $\pm$ 1,96	0,94	7,95
Diyabet	25	3,95 $\pm$ 3,43	0,35	16,20
Toplam	75	2,81 $\pm$ 2,48	0,30	16,20
HOMA β				
Kontrol	25	113,08 $\pm$ 54,49	22,04	251,36
Prediyabet	25	87,57 $\pm$ 70,75	10,88	312,19
Diyabet	25	72,69 $\pm$ 73,16	4,02	281,20
Toplam	75	91,12 $\pm$ 68,20	4,02	312,19

Tablo 4.7. Grupların ortalama HOMA IR ve HOMA β düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Bağımsız değişken	(1) GRUP	(2) GRUP	P değeri
HOMAIR	kontrol	Prediyabet	,346
		Diyabet	,003
	prediyabet	Kontrol	,346
		Diyabet	,224
	diyabet	Kontrol	,003
		Prediyabet	,224
HOMA β	kontrol	Prediyabet	,548
		Diyabet	,110
	prediyabet	Kontrol	,548
		Diyabet	1,000
	diyabet	Kontrol	,110
		Prediyabet	1,000

p değeri <0,05 anlamlı

Çalışmaya alınan gruplar arasında ortalama 25D vitamini, kontrol grubunda 35 nmol/L $\pm$ 16,9; prediyabet grubunda 44,5 nmol/L $\pm$ 34,5; diyabet grubunda 35,7 nmol/L $\pm$ 13,1 olarak saptandı. Anlamlı fark yoktu. Ortalama 1,25D vitamini kontrol grunda 15,95 pg/ml $\pm$ 8; prediyabet grubunda 18,4 pg/ml $\pm$ 7,5; diyabet grubunda 21,5 pg/ml

$\pm 7,9$ saptandı. (tablo 4.8) 25D vitamini düzeyleri gruplar arasında benzerken, 1,25D vitamini düzeyleri diyabetiklerde anlamlı yüksek saptandı. (Tablo 4.9)

Tablo 4.8 Grupların 25D vitamini ve 1,25D vitamini ortalamaları

	N	Ortalama $\pm$ (SD)	Minumum	Maksimum
25Dvit (nmol/L)				
Kontrol	25	35,07 $\pm$ 16,93	11,75	87
Prediyabet	25	44,54 $\pm$ 34,51	11,25	145,25
Diyabet	25	35,77 $\pm$ 13,13	14,75	68
Toplam	75	38,46 $\pm$ 23,54	11,25	145,25
1,25Dvit (pg/ml)				
Kontrol	25	15,96 $\pm$ 5,89	7,40	29,80
Prediyabet	25	18,43 $\pm$ 7,59	9,50	42,20
Diyabet	25	21,56 $\pm$ 9,26	5,20	42,60
Toplam	75	18,65 $\pm$ 7,94	5,20	42,60

25Dvit: 25(OH)D vitamini 1,25Dvit: 1,25(OH)D vitamini SD: standart sapma

Tablo 4.9 Grupların 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeylerinin istatistiksel anlamı(p değerleri)

Bağımsız değişken	(1) GRUP	(2) GRUP	p değeri
25Dvit	Kontrol	Prediyabet	,473
		Diyabet	1,000
	prediyabet	Kontrol	,473
		Diyabet	,570
	diyabet	Kontrol	1,000
		prediyabet	,570
1,25Dvit	kontrol	Prediyabet	,784
		Diabet	,037
	prediyabet	Kontrol	,784
		Diyabet	,467
	diyabet	Kontrol	,037
		Prediyabet	,467

25Dvit: 25(OH)D vitamini 1,25Dvit: 1,25(OH)D vitamini

p değeri <0,05 anlamlı

Tüm bireyler dikkate alındığında ortalama 25D vitamini düzeyi erkeklerde 47,2 nmol/L $\pm$ 23,2; kadınlarda 35,2 nmol/L $\pm$ 23 olarak saptandı. Erkeklerde anlamlı olarak daha yüksekti. 1,25D vitamini düzeyi erkeklerde 19,2 pg/ml $\pm$ 9,1; kadınlarda 18,43 pg/ml $\pm$ 7,5 olarak saptandı. 1,25D vitamini açısından anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Cinsiyete göre ortalama D vitamini düzeyleri ve p değerleri

	Cinsiyet	N	Ortalama $\pm$ (SD)	P değeri
25Dvit (nmol/L)	E	20	47,23 $\pm$ 23,27	0,051
	K	55	35,27$\pm$23,02	
1,25Dvit (pg/ml)	E	20	19,25 $\pm$ 9,16	0,695
	K	55	18,43 $\pm$ 7,53	

25Dvit: 25(OH)D vitamini 1,25Dvit:1,25(OH)D vitamini

E: erkek K: kadın N: olgu sayısı SD: standart sapma **p değeri**<0,05 anlamlı

Çalışmaya alınan gruplar arasında kontrol grubunda 25D vitamini düzeyi <50 nmol/L olan 60 olgu (%80), 51-80 nmol/L arasında olan 10 olgu (%13,3), >80 nmol/L olan 5 olgu (%6,7) vardı.(Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Kontrol, prediyabet ve diyabet grubunda 25D vitamin düzeyleri

			25Dvit (nmol/L)			Toplam
			<50	51-80	>80	
GRUP	kontrol	N	22	2	1	25
		% GRUP	88,0%	8,0%	4,0%	100,0%
	prediyabet	N	16	5	4	25
		%GRUP	64,0%	20,0%	16,0%	100,0%
	diyabet	N	22	3	0	25
		%GRUP	88,0%	12,0%	,0%	100,0%
Toplam		N	60	10	5	75
		%GRUP	80,0%	13,3%	6,7%	100,0%

25Dvit: 25(OH)D vitamin N: olgu sayısı

Gruplar arasında HOMA skoru ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Grupların HOMA skoru ile D vitamini düzeylerinin p değerleri

	N	25D Vit p değeri	1,25D Vit p değeri
HOMA IR Kontrol	25	0,371	0,953
HOMA IR Prediyabet	25	0,169	0,457
HOMA IR Diyabet	25	0,603	0,115
	N	25D Vit p değeri	1,25D Vit p değeri
HOMA β Kontrol	25	0,696	0,122
HOMA β Prediyabet	25	0,211	0,59
HOMA β Diyabet	25	0,658	0,356

25Dvit: 25(OH)D vitamini 1,25Dvit:1,25(OH)D vitamini

P değeri < 0,05 anlamlı N: olgu sayısı

Gruplar HOMA IR skoru <2,7 ve >=2,7 olarak iki grup yapıldığında 54 (%72) olgunun HOMA IR skoru <2,7; 21(%28) olgunun ise >=2,7 (insülin direnci) olarak saptandı. (tablo 4.13). Bu gruplardan diabetli grupta insülin direci olan grupla diğer grup arasında 25D vitamin ve 1,25D vitamin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.14)

Tablo 4.13. Grupların insülin direncine göre dağılımı

			HOMA IR		Toplam
			<2.7	>=2.7	
GRUP	kontrol	N	22	3	25
		% GRUP	88,0%	12,0%	100,0%
	prediyabet	N	19	6	25
		%GRUP	76,0%	24,0%	100,0%
	diyabet	N	13	12	25
		% GRUP	52,0%	48,0%	100,0%
Toplam		N	54	21	75
		%GRUP	72,0%	28,0%	100,0%

N: olgu sayısı

Tablo 4.14. Diyabetli grupta insülin direnci ile 25D vitamin ve 1,25D vitamin ortalama ve p değerleri

HOMA IR	N	Ortalama±(SD)	p değeri
25Dvit (nmol/L) <2.7	13	34,01±16,21	0,500
>=2.7	12	37,66±9,05	0,492
1,25Dvit (pg/ml) <2.7	13	19,53±8,52	0,263
>=2.7	12	23,75±9,89	0,267

25Dvit: 25(OH)D vitamini 1,25Dvit:1,25(OH)D vitamini

P değeri<0,05 anlamlı

Gruplar arasında 25D vitamin düzeyi >30 nmol/L ve <=30 nmol/L alındığında kontrol grubunda 25D vitamin düzeyi >30 nmol/L olan 17 olgu (%68), <=30 nmol/L olan 8 olgu (%32); prediyabet grubunda 25D vitamin düzeyi >30 nmol/L olan 12 olgu (%48), <=30 nmol/L olan 13 olgu (%52); diyabet grubunda 25D vitamin düzeyi >30 nmol/L olan 18 olgu (%72), <=30 nmol/L olan 7 olgu (%28) olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Grupların 25D vitamininin >30 nmol/L ve <=30 nmol/L' ye göre dağılımı

			25Dvit (nmol/L)		Toplam
			>30	<=30	
GRUP	kontrol	N	17	8	25
		% GRUP	68,0%	32,0%	100,0%
	prediyabet	N	12	13	25
		% GRUP	48,0%	52,0%	100,0%
	diyabet	N	18	7	25
		% GRUP	72,0%	28,0%	100,0%
Toplam		N	47	28	75
		% GRUP	62,7%	37,3%	100,0%

25Dvit: 25(OH)D vitamini N:olgu sayısı

Gruplar arasında 1,25D vitamin düzeyi >20 pg/ml ve <=20 pg/ml alındığında kontrol grubunda 1,25D vitamin düzeyi >20 olan 6 olgu (%24), <=20 pg/ml olan 19 olgu (%76); prediyabet grubunda 1,25D vitamin düzeyi >20 pg/ml olan 9 olgu (%36), <=20 pg/ml olan 16 olgu (%64); diyabet grubunda 1,25D vitamin düzeyi >20 pg/ml olan 13 olgu (%52), <=20 pg/ml olan 12 olgu (%48) olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4.16)

Tablo 4.16. Grupların 1,25D vitamininin >20 pg/ml ve ≤20 pg/ml' ye göre dağılımı

			1,25Dvit (pg/ml)		Toplam
			>20	<=20	
GRUP	kontrol	N	6	19	25
		% GRUP	24,0%	76,0%	100,0%
	prediyabet	N	9	16	25
		% GRUP	36,0%	64,0%	100,0%
	diyabet	N	13	12	25
		% GRUP	52,0%	48,0%	100,0%
	Toplam	N	28	47	75
		% GRUP	37,3%	62,7%	100,0%

1,25Dvit: 1,25(OH)D vitamini N: olgu sayısı

Diyabetik grupta 25D vitamin düzeyi >30 nmol/L ve ≤30 nmol/L olan grupta HOMA IR ve HOMA β skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.(Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Diyabetik grupta 25DVitamin düzeyi >30 nmol/L ve ≤30 nmol/L olanlarda HOMA IR ve HOMA β skor ortalamaları ve p değerleri

25Dvit (nmol/L)		N	Ortalama±(SD)	p değeri
HOMA IR	>30	18	4,33±3,75	0,390
	≤30	7	2,98±2,39	0,301
HOMA β	>30	18	70,33±62,39	0,804
	≤30	7	78,78±104,45	0,846

25Dvit: 25(OH)D vitamin N: olgu sayısı SD: standart sapma p değeri <0,05 anlamlı

Diyabetik grupta 1,25D vitamin düzeyi <20 pg/ml ve ≥20 pg/ml olan grupta HOMA IR ve HOMA β skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4.18)

Tablo 4.18. Diyabetik grupta 1,25D vitamin düzeyi <20 pg/ml ve ≥20 pg/ml olanlarda HOMA IR ve HOMA β skor ortalamaları ve p değerleri

1,25Dvit (pg/ml)		N	Ortalama±(SD)	p değeri
HOMAIR	>20	13	5,17±4,22	0,65
	≤20	12	2,64±1,63	0,63
HOMAB	>20	13	96,40±89,15	0,97
	≤20	12	47,01±44,10	0,93

1,25Dvit: 1,25(OH)D vitamin N:olgu sayısı p değeri <0,05 anlamlı

Diyabetik grupta HOMA IR skoru <2,7 ve >=2,7 olanlarla, 25D vitamini <30 nmol/L ve >=30 nmol/L olanlar kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HOMA IR >=2,7 olanlarda 25D vitamin düzeyi >30 nmol/L olanların sayısı daha fazlaydı. (Tablo 4.19)

Tablo 4.19. Diyabetik grupta HOMA IR skoru <2,7 ve >=2,7 olanlarla, 25D vitamini <30 nmol/L ve >=30 nmol/L olanların dağılımı

			25Dvit (nmol/L)		Toplam
			>30	<=30	
HOMA IR	<2.7	N	8	5	13
		%HOMA IR	61,5%	38,5%	100,0%
	>=2.7	N	10	2	12
		% HOMA IR	83,3%	16,7%	100,0%
Toplam		N	18	7	25
		% HOMA IR	72,0%	28,0%	100,0%

25Dvit: 25D(OH)D vitamin N: olgu sayısı

Diyabetik grupta HOMA IR skoru <2,7 ve >=2,7 olanlarla, 1,25D vitamini >20 pg/ml ve <=20 pg/ml olanlar kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HOMA IR >=2,7 olanlarda 1,25D vitamin düzeyi >20 pg/ml olanların sayısı daha fazlaydı.(Tablo 4.20)

Tablo 4.20. Diyabetik grupta HOMA IR skoru <2,7 ve >=2,7 olanlarla, 1,25D vitamini >20 pg/ml ve <=20 pg/ml olanların dağılımı

			1,25Dvit (pg/ml)		Toplam
			>20	<=20	
HOMA IR	<2.7	N	5	8	13
		%HOMA IR	38,5%	61,5%	100,0%
	>=2.7	N	8	4	12
		%HOMA IR	66,7%	33,3%	100,0%
Toplam		N	13	12	25
		% HOMA IR	52,0%	48,0%	100,0%

1,25Dvit: 1,25(OH)D vitamin N: olgu sayısı

Gruplar 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeyi ile insülinin 0,60,120. dakikalardaki düzeyleri kıyaslandığında D vitamin düzeyi ile insülin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.21)

Tablo 4.21. 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeyi ile insülinin 0,60,120. dakikalardaki düzeyleri arasındaki istatistiksel anlamlılık (p değerleri)

GRUP1	GRUP2	İNS0 DK (p değeri)	İNS60 DK (p değeri)	İNS120 DK (p değeri)	N
Kontrol	25Dvit	0,162	0,578	0,566	25
	1,25Dvit	0,854	0,395	0,219	
Prediyabet	25Dvit	0,186	0,522	0,229	25
	1,25Dvit	0,207	0,865	0,119	
Diyabet	25Dvit	0,271	0,603	0,438	25
	1,25Dvit	0,169	0,307	0,502	

1,25Dvit: 1,25(OH)D vitamin 25Dvit: 25D(OH)D vitamin N: olgu sayısı **p değeri**<0,05 anlamlı

İNS: insülin DK: dakika

Tüm bireyler dikkate alındığında 25D vitamin düzeyi ile glukozun 0,30,60,90,120. dakikalardaki seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 1,25D vitamin düzeyi ile glukozun 0,30,60,90. dakikalardaki düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki varken 120. dakika düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu.(Tablo 4.22)

Tablo 4.22. Bireylerin 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeyi ile glukozun 0,30,60,90,120. dakikalarındaki düzeyleri arasındaki istatistiksel anlamlılık (p değerleri)

	GLK0 DK (p değeri)	GLK30 DK (p değeri)	GLK60 DK (p değeri)	GLK90 DK (p değeri)	GLK120 DK (p değeri)	N
25Dvit	0,947	0,999	0,159	0,445	0,950	75
1,25Dvit	0,016	0,033	0,025	0,005	0,188	75

1,25Dvit: 1,25(OH)D vitamin 25Dvit: 25D(OH)D vitamin N: olgu sayısı **p değeri**<0,05 anlamlı

GLK: glukoz DK: Dakika

Gruplarda BKİ<30 olan grupta 25D vitamini ve 1,25D vitamini ile HOMA IR ve HOMA β skorları kıyaslandığında anlamlı fark yoktu. BKİ $\geq$ 30 olan grupta (obez) 25D vitamini ile HOMA IR ve HOMA β skorları kıyaslandığında anlamlı fark yoktu. 1,25D vitamini ile HOMA IR ve HOMA β skorları kıyaslandığında, 1,25D vitamini ile HOMA β arasında anlamlı pozitif ilişki vardı. (Tablo 4.23)

Tablo 4.23 BKİ grubunda 25D vitamini ve 1,25D vitamini düzeyleri ile HOMA skorları arasındaki istatistiksel anlamlılık (p değerleri)

BKİ		HOMA IR (p değeri)	HOMA β (p değeri)
<30	25Dvit	0,539	0,730
	1,25Dvit	0,787	0,435
$\geq$ 30	25Dvit	0,841	0,648
	1,25Dvit	0,359	0,049

1,25Dvit: 1,25(OH)D vitamin 25Dvit: 25D(OH)D vitamin p değeri<0,05 anlamlı

Çalışmaya alınan tüm olgular değerlendirildiğinde gıdalarla alınan ortalama aylık kalsiyum miktarı 18564,2 mg $\pm$ 6794,6; D vitamini alımı 716 iu $\pm$ 880 olarak saptandı.(Tablo 4.24)

Tablo 4.24 Tüm olguların ortalama aylık kalsiyum ve D vitamini düzeyleri

	N	Minimum	Maksimum	ortalama $\pm$ (SD)
Ca aylık alım (mg)	75	6540,00	35000,00	18564,21 $\pm$ 6794,62
Dvit aylık alım (iu)	75	33,00	3320,00	716,01 $\pm$ 880,50
Toplam N	75			

Ca: kalsiyum Dvit: 25(OH)D vitamin N: olgu sayısı SD: standart sapma

Tüm olguların demografik özelliklerinin, HOMA skorlarının, aylık kalsiyum, D vitamini alımlarının ve biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları tablo 4.25'te toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.25 Tüm olguların demografik özelliklerinin, HOMA skorlarının, aylık kalsiyum, D vitamini alımlarının ve biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama±(SD)
Yaş (yıl)	75	30,00	64,00	49,53±8,13
BKi (kg/m ²)	75	23,00	43,00	31,54±4,31
Bel çecresi (cm)	75	64,00	119,00	97,45±10,19
LDL (mg/dl)	75	67,00	300,00	134,44±38,63
HDL(mg/dl)	75	31,00	90,00	48,52±12,79
VLDL (mg/dl)	75	10,00	91,00	32,93±13,88
TRIG (mg/dl)	75	53,00	450,00	165,21±68,87
PTH (mg/dl)	75	23,02	89,31	47,98±14,93
25Dvit (nmol/L)	75	11,25	145,25	38,46±23,54
1,25Dvit (pg/ml)	75	5,20	42,60	18,65±7,94
HOMA IR	75	,30	16,20	2,81±2,48
HOMA β	75	4,02	312,19	91,12±68,20
GLK0 DK (mg/dl)	75	81,00	217,00	110,36±25,19
GLK30 DK (mg/dl)	75	98,00	335,00	187,12±43,67
GLK60 DK (mg/dl)	75	86,00	365,00	214,70±59,29
GLK90 DK (mg/dl)	75	84,00	391,00	201,96±70,42
GLK120 DK (mg/dl)	75	65,00	419,00	174,60±74,96
INS0 DK (µiu/ml)	75	1,30	45,90	10,30±7,72
INS60 DK (µiu/ml)	75	1,00	199,90	58,52±41,38
INS120 DK (µiu/ml)	75	1,70	242,40	56,44±44,79
Ca aylık alım (mg)	75	6540,00	35000,00	18564,21±6794,62
Dvit aylık alım (iu)	75	33,00	3320,00	716,01±880,50
Toplamı N	75			

5.TARTIŞMA

Tip 2 Diabetes Mellitus etiyopatogenezinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu, dolayısıyla başlangıçta insülin salınım bozukluğu ve ileri ki safhalarda insülin eksikliği ile karakterize, tüm dünyada obezite sıklığının da artışına paralel prevalansı hızla yükselen ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen klinik bir antitedir. Tip 2 diyabet gelişiminde en önemli altta yatan nedenin insülin direnci olduğu bilinse de tüm insülin dirençli vakaların zaman içinde diyabet geliştirmedeği ancak zeminde pankreas zeminde beta hücre rezerv bozukluğu olan bireylerde diyabete progresyon görüldüğü çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (148). Bununla birlikte son yıllarda artan sıklıkla tip 2 diyabetin gelişiminde insülin kadar diğer hormonların da rol oynadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (149,150).

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütölmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görölmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (1,3,5,83).

D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immun sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (107,108). Beta hücrelerinde D vitaminine bağılı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağılı hücre ölüminden koruduğı gösterilmiştir (109).

Hypponen ve ark, bir yaşından itibaren 2000 İÜ/gün D vitamini desteğı almış olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (112). Fuller ve ark, D vitamini desteğı almayan çocuklarda, D vitamini desteğı almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (113).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır (115). Pittas A. ve ark, 20 yıl takip edilen 83,779 yetişkin kadından 4843'de diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlar. Daha yüksek

değerlerde D vitamin ve Ca alan yetişkinler, daha düşük değerlerde D vitamin ve Ca alanlara göre, tip 2 diyabet gelişme riskinin %13 oranında daha az olduğu bildirilmektedirler. Burada D vitamini hangi mekanizma ile diyabet riskini azalttığı açık değildir. Ancak burada pankreas beta hücrelerin bozukluğu ile D vitamin arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (116).

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (117). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransında suçlanmıştır (118).

Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)D vitamini desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (100,102). 1,25(OH)D vitaminin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)D vitamini ile tedavi edilenlerde insülitisi sıklığının %80'den %50'ye, diyabet sıklığının ise %56'dan %8'e indiği bildirilmiştir (110,111). Hayvan modellerinde 1,25(OH)D vitamini eksikliğinin pankreatik insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir (114).

Vitamin D eksikliği olan ratlarda tek doz subkutanöz vitamin D enjeksiyonu sonrasında glukoz toleransında ve insülin sekresyonunda önemli artışlar olduğu gözlenmiştir (152). Non-fonksiyone vitamin D reseptörü olan farelerde fonksiyone vitamin D reseptörü olan farelere göre sirkülasyondaki insülin konsantrasyonu daha düşük ve kan glikoz konsantrasyonu ise daha yüksek saptanmış. İlginç olarak vitamin D reseptörleri mutant olan farelerde pankreatik islet hücrelerinin kütlesi ve kompozisyonu korunmuş ve yeni B hücre formasyonu oranında değişiklik olmamış. (153) Bu bize vitamin D'nin insülin sekresyon ve sentezinde bu etkilerinin kalsiyum bağımsız olduğunu düşündürmektedir (153) denilsede tersini savunan çalışmalarda vardır. Vitamin D'nin insülin sekresyonu üzerindeki stümlatör etkileri kalsiyum seviyeleri yeterli olduğunda en iyi olmaktadır denilen bir başka çalışmada glukozun stümile ettiği insülin sekresyonu vitamin eksikliği olan sıçanlarda bu sırada düzeltilmemiş kalsiyum varsa daha az olmuştur (208). Bu nedenle glukozun stümile ettiği insülin sekresyonu 1,25 OH D₃ tedavisiyle olmakta ancak bunun tam olabilmesi için serum kalsiyum değerlerinin rölatif yüksek olması gerektiği savunulmaktadır.

İnsülin sekresyonu intraselüler kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklerede bağlıdır (155.) Vitamin D'nin β hücreler üzerindeki regülasyonu, ekstraselüler kalsiyum ya da kalsiyumun β hücrelerine alımı ile ilgili olabileceği gibi (155,157) kalsiyum

bağımsız yollarla da gerçekleşiyor olabilir (154,153) .Pankreatik islet hücreler hem VDR hemde vitamin D ilişkili kalsiyum bağımlı proteinler içermektedir (158,159) Bunlar vitamin D'nin insülin sekresyonu üzerindeki rolünü üstlenirler. Vitamin D β hücrelerine alfa hücrelerinden daha fazla etki ederler. (154,7) β hücrelerine etkisi glukoz uyarısına insülin yanıtını arttırmak şeklindedir. Ancak bazal insülin sekresyonu üzerine etkisiz olduğu düşünülmektedir (160).

Glukoz ve sülfanilüre, insülin sekresyonunu vitamin D eksikliği olan farelerde, vitamin D eksikliği olan ancak vitamin D ile tedavi edilmiş farelere oranla daha az stümüle etmiştir. (205,206,114)

İntravenöz glukoz tolerans test sırasında görülen insülin sekresyon ve yanıtı vitamin D eksikliği olan tavşanlara 1,25 D vitamini replasmanı yapılmasının ardından gözlenmiştir. Vitamin D nin yararlı etkileri glukoz indükte insülin sekresyonunda 3 saat içinde görülmektedir. Bu nedenle vitamin D tedavisinin açlık glukoz ve açlık insülin konsantrasyonları üzerine etkisinin olmadığı düşünülmektedir(207).

Vitamin D eksikliği aynı zamanda PTH yüksekliğine neden olarak insülin sekresyon bozukluğuna yol açıyor olabilir. Bu ise yine vitamin D eksikliğine sekonder yükselen PTH'nın paradoksal olarak intraselüler kalsiyum seviyelerini yükseltmesine (161), bu kalsiyumunda glukoz bağımlı insülin sekresyonunda gerekli olan kalsiyum sinyal yollarını bozmasına bağlanmaktadır (161).

Vitamin D'nin glukoz bağımlı insülin sekresyonundaki potansiyel yararları normal bireylerde gösterilmesine rağmen bu tip 2 diyabetikler için geçerli değildir (154,7). Bunun nedeni tip 2 diyabetin zaten kendisinin intraselüler kalsiyum dengesini bozmasından kaynaklanmaktadır (162,163).

Bu nedenle insülin sekresyonunun, diyabet, vitamin D ve onun reseptörlerinden ya da intraselüler kalsiyum düzeyi ya da PTH düzeyinden etkilenip etkilenmeyeceği sürececek olan çalışmalarda gösterilebilecektir. Aynı zamanda farklı mekanizmaların rol oynayabileceği ya da bu mekanizmaların kombinasyonundan etkilenebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Çalışmalar ve vaka raporları vitamin D eksikliği olan popülasyonların bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabetle ilişkili olduğunu ve vitamin D replasmanı ile insülin sekresyonu ve glukoz toleransında iyileşme olduğu (164-165) HbA1c düzeylerinde düşme olduğu (166) gösterilmiştir.

Bunun üzerine hipovitaminosisin metabolik sendrom için patojenik bir faktör olduğu düşünülmüştür. Vitamin D'nin metabolik sendroma neden olabileceği yakın zamanlı epidemiyolojik çalışmalarda desteklenmiştir. Çalışmalar göstermiştir ki D

vitamini günlük tüketimi obez bireylerde insülin direnci ile ilişkiliydi (167). 25(OH)D nin 10 dan 30 ng/ml ye çıkması insülin sensitivitesini %60 lara kadar düzeltebilmiştir.

Tüm bu bilgiler ışında vitamin D düzeyinin gerek diyabet ve prediyabet, gerekse insülin direnci ve sensitivitesi ile ilişkisini araştırmak üzere, kontrol, prediyabet (BAG, BGT) ve diyabet grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuş ve bu gruplara 75 gr glukoz ile OGTT yapılmış testin başlangıcında 25(OH)D ve 1,25(OH)D vitamini için ayrıca 0,30,60,90,120. dakikalarda glukoz için, 0,60,120. dakikalarda insülin için kan alınmış ve HOMA skoru kullanılarak insülin sensitivitesi ve direnci hesaplanarak Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ayrıca tüm grupların demografik özelliklerinin benzer olmasına dikkat edilmiştir. Bu açıdan gruplardaki yaş, kadın erkek oranı, beden kitle indeksleri, oranları benzerdir.

Non diyabetiklerde yapılan 2 çalışma göstermiştir ki 25(OH) D konsantrasyonu ve insülin sensitivitesi arasında korelasyon saptanmıştır. Vitamin D suplementasyonunun insülin sekresyonunu düzelttiği vitamin D eksikliği olan tip 2 diyabetli ve non diyabetiklerde gösterilmiştir (151,7). Bu çalışmada başlangıç vitamin D düzeyinin insülin sekresyonu üzerinde etkisiz olduğu ancak suplementasyon sonrası insülin sekresyonunda düzelme olduğu saptanmış, ayrıca vitamin D suplementasyonu serbest yağ asitlerini diyabetiklerde azalttığı saptanmıştır. (151). Bizim çalışmamızda bazal 25(OH)D vitamini düzeyi ile insülin sensitivitesini gösteren HOMA β skoru kontrol, prediyabetik (BAG ve BGT olanlar), diyabetik grupta karşılaştırıldı ancak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca bazal 25(OH)D vitamin düzeyi ile glukoz indükte insülin sekresyonunda artış olmaması, bazal 25(OH)D vitamin düzeyinin glukoz indükte insülin sekresyonunda artış olmamasını destekler nitelikteydi.

Banissova ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli 10 hastada günlük 1332 İÜ (33,3 microgram) vitamin D3'ü kış ayı boyunca vermeleri sonucu 25(OH) D seviyelerinin artmasıyla birinci faz insülin sekresyonunun %34 ile %76 arasında arttığını göstermişler. İnsülin direncinde de %21'lik bir azalma saptamışlar. Bunun üzerine tip 2 diyabette major defektin birinci faz insülin salınımındaki bozukluk olduğu düşünüldüğünden, otörler vitamin D suplementasyonunun özellikle kış aylarında tedavinin bir parçası olması gerektiğini savunmaktadırlar.(168) Bizim çalışmamızda diyabetik grupta 25(OH)D vitamin düzeyi ile glukoz indükte insülin sekresyonunu (0,60,120 dk) arasında ilişki saptanmadı. Diyabetik grupta insülin direnci olanlar ile olmayanlar kıyaslandığında bile 25(OH)D vitamini ile insülin direnci olanlar arasında anlamlı fark yoktu. Buna rağmen bu çalışma, bu olgulara vitamin D3 verilerek insülin

sekresyonlarında ve insülin direncindeki ki değişimim saptanması için yeni çalışmalara yol açmıştır.

Glukoz intoleransı olan bireylerde hiperglisemik klemp yöntemi ile yapılan diğer bir çalışmada (115) 25(OH)D düzeyleri ile insülin sensitivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu ve D vitamin eksikliğinin beta hücre fonksiyonu üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir.(115). Sonuçta vitamin D eksikliği olan bireyler insülin direnci ve diyabet geliştirmeye meyilli görünmüştür. Bizim çalışmamızda prediyabetik (BAG ve BGT) grupta, her nekad HOMA skor yöntemi kullanılarak insülin direnci ölçülmüşse de, 25(OH)D vitamin düzeyleri ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı şekilde 25(OH)D vitamin düzeyi ile insülin sensitivitesini gösteren HOMA β skoru arasında da anlamlı ilişki yoktu.

Vitamin D konsantrasyonu tip 2 diabetli hastalarda (12) non diabetiklerle kıyaslandığında ve özellikle kadınlarda (14) düşük saptanmıştır. 17 yıllık bir takibi içeren bir kohort çalışmada 25(OH)D seviyeleri ve tip 2 DM insidansı arasında ters ilişki olduğu ve yüksek D vitamin durumunun tip 2 diyabetten koruduğunu saptamıştır(198) 5677 yetişkini içeren 40-64 yaşlarındaki bireylerde yapılan bir diğer çalışmada 25(OH)D düzeyinin anormal glukoz toleransı ve DM tip2 ile ilişkili olduğu (cinsiyet, yaş, obezite ve mevsimsel değişiklikler düzeltildikten sonra) gösterilmiştir.(199). Bizim çalışmamızda diyabet ve prediyabet ve kontrol gruplarında 25(OH)D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. İlginç olarak 1,25(OH)D vitamin düzeyi diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Ancak tüm gruplar değerlendirildiğinde 25(OH)D vitamin düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha düşük saptanmıştır.

Sağlıklı bireylerde UV ışınına maruziyetin 1,25(OH)₂D ve insülin sekresyonunda artışlar sağladığı gösterilmiştir.(59). Buna göre diabetik bireylerde mevsimsel varyasyonla karakterize HbA1C düşüklüğü olabilmekte ve en düşük seviyelere yaz ayında ulaştığı bildirilmiştir (200).

2 büyük kontrollü randomize çalışmada kombine kalsiyum ve vitamin tedavisi ile tip 2 diyabet riskinde azalma olduğu gösterilmiştir(181,182).Bu, vitamin D ya da kalsiyumun ya da her ikisinin diyabet gelişimini etkileyebileceğini düşündürmüştür.

Osteomalazili hastaların vitamin D ile tedavisi sırasında kan glukoz düzeylerinde düzelme olduğuna (183) ve vitamin D ile açlık plazma glukoz arasında ters orantı olduğuna dair (184) ve vitamin D düzeyi ile oral glukoz yükleme sonrası glukoz konsantrasyonları arasında olumlu ilişki olduğuna dair kanıtlar çalışmalarda

gösterilmiştir.(185). Bizim çalışmamızda gruplar arasında oral glukoz yükleme sonrası glukoz konsantrasyonları (0,30,60,90,120. dk) ile 25(OH)D vitamin düzeyi arasında anlamlı fark yoktu. İlginç olarak 1,25(OH)D vitamin düzeyleri ile glukozun 0,30,60,90. dakikalardaki konsantrasyonu ile anlamlı pozitif ilişki vardı. Bu ilişki 120. dakikada yoktu.

Scragg ve arkadaşlarının 40-74 yaşları arasında yetişkin bir popülasyonda yapılan kesitsel bir çalışmada, yaş,cinsiyet BMI, fizksel aktivite, mevsimsel durum düzeltiltikten sonra Meksikalı Amerikalı'larda serum vitamin D düzeyleri ile tip 2 DM varlığı ve insülin direnci arasında ters ilişki olduğunu saptanmıştır. Ancak Afrikalı Amerikalı'larda insülin resistansı ile D vitamini arasında ilişki saptanamıştır. Bu beyazlarla kıyaslandığında siyahlarda vitamin D PTH ya da kalsiyuma azalmış sensitivite ile açıklanmıştır (204). Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyi ve insülin direncinde gruplar arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ancak Afrikalı Amerikalılarda da böyle bir ilişkinin saptanmamış olması bu durumun etnik kökenden etkilendiği ve türk toplumundada böyle bir ilişkinin olması ilginç olmamalıdır. Ayrıca Scragg ve arkadaşları 25(OH)D vitamin düzeyi >81 nmol/L ve < 43,9 nmol/L olanları kıyaslanmıştır. Bizim çalışmamızda 25(OH)D vitamin düzeyi >81 nmol/L olan 5 olgu olduğu için kıyaslama tam yapılamamıştır. Ancak 25(OH)D vitamin düzeyi >30 nmol/L ile <=30 nmol/L olanlar kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark yine yoktu. İlginç olarak diabetli grupta 25(OH)D vitamin düzeyi >30 olanlar %72'lik paya sahipti. Ancak diabetli grubun tamamı <80 nmol/L'ün altındaydı.

Vitamin D eksikliği obezite ve tip 2 diabetle ilişkili bulunmuştur (169,170). Vitamin D'nin yağ dokusunda depolanması bu nedenle biyolojik olarak yeterli düzeyde olamaması ile bu durum açıklanabilir(171). Vitamin D eksikliği olan bireylerde sekonder olarak PTH yükselmesi olmuştur(172,173). Yükselmiş PTH insülin sensitivitesinde azalmaya yol açmıştır (174,175) Bununla ilgili kanıtlar, hipertiroid bireylerin insülin sensitivitesinin azalması ve bozulmuş glukoz toleransı ve DM'lu bireylerin artması ve paratiroidektomi sonrası açlık ve 2. saat post prandiyal plazma glukoz seviyelerinin düzelmesi ile gösterilmiştir.(156). Bu nedenle PTH yüksekliği ile seyreden insülin direnç artışı reversibl gibi görünmektedir.

PTH yüksekliğine bağlı insülin direncinin mekanizması, oluşmuş olan intraselüler paradoks kalsiyum düzeyi ile açıklanmıştır(161).İnsülinin hedef organlarada etki gösterebilmesi için intraselüler kalsiyum düzeyinin normal sınırlarda olmasını gerektirmektedir(176). Yüksek bazal intraselüler kalsiyum seviyeleri hücrelerin insüline

yanıtında azalmaya neden olur. (176,177) PTH yüksekliğine bağılı yükselmiş olan paradoksal intraselüler kalsiyum düzeyi vitamin D eksikliği ve hipokalsemi sonucu oluşur ki, bunun oluşturduğu yükselmiş intraselüler kalsiyum düzeyi insülin etkisini bozmaktadır (161).

Tüm bunlara rağmen vitamin D'nin insülin sensitivitesine ve direncine olan bağımsız etkisinin çelişkili olduğunu savunanlar (178) çalışmaların genellikle spesifik guplarda yapıldığını ileri sürmüşlerdir. Örneğin kronik renal yetmezliği olan hastalarda (179) sıklıkla insülin sekresyonunda azalma ve insülin resistansında artma gösterilmiştir. (180). Bu hastaların vitamin D ile tedavisi sonrasında bu bireylerin glukoz toleransı ve insülin sekresyonunda düzelme saptanmıştır. (180). Üstelik bu etkiler PTH ve kalsiyum etkisinden bağımsız görünmektedir.(180) Bu nedenle kalsiyum regülasyonu ile ilgili faktörler, PTH yüksekliği, vitamin D eksikliği ve beraberinde hipokalsemi, insülin direncinde artışa neden olabilmekte ancak bu faktörlerin hangisi daha fazla rol oynamakta bilinmemektedir. Bir çok ek faktör pankreatik B hücre fonksiyonunda defekte, insülin sensitivitesinde azalmaya ve sistemik inflamasyona yol açarak tip 2 diyabet oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. (71,71) Tartışılan vitamin D'nin bu mekanizmalara etki edebileceği ve tip 2 diyabet gelişiminde ve tip 2 diyabetin metabolik kontrolünde rol oynayıp oynayamayacağı üzerinedir.

İnsülin sensitivitesi üzerine olan etkiler tutarsız durumdadır. Vitamin D' nin verilmesinden sonra in vitro ortamda rat adipositlerinde glukoz uptakenin artmasından ziyade azaldığını gösteren çalışmalar da vardır..(186) Vitamin D eksikliği ve diyabeti olan Asyalı İngilizlerde D vitamini verilmesiyle insülin sensitivitesinde azalma saptanmıştır (187) Diğer yandan başka bir çalışmada glukoz tolerans bozukluğu olan erkek bireylerde insülin sensitivitesi ile serum 25 OH D vitamin arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Ancak bunlar aktif D vitamini alfa kalsidiol ile 18 aya kadar tedavi edilmeleri sonunda insülin sensitivitesinde, yapılan intravenöz glikoz tolerans testinde bir artış olmadığı saptanmıştır(188). Diyabeti olan 10 kadın bireyin vitamin D ile 1 ay kadar tedavi edilmesinin ardından insülin sensitivitesinde anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır. Bu artış ise özellikle insülinin birinci faz sekresyonunu etkilemiştir(168). Yakın zamanda yapılmış çift kör plesebo kontrollü 445 osteoporozlu hastada yapılan ve 3 yıl takip edilen çalışmada vitamin D3 (700 IÜ/g) ve kalsiyum verilen grupla plesebo grubu arasında açlık plazma glukozları arasında fark saptanmamıştır . Bu çalışmanın subanalizinde gösterilmiştir ki bazal bozulmuş açlık glukozu olanlarda, plesebo ile kıyaslandığında 3 yıl sonunda açlık plazma glukozunda çok az bir artış

olmuştur(181). Bu grupta insülin direnci HOMA ile ölçülmüş, insülin direnci plasebo ile tedavi edilenlerde yükselirken vitamin D ile tedavi edilen bozulmuş açlık glukozu olan grupta değişmemiştir. Ancak ne gariptir ki bu iki grup arasında diyabet gelişimi açısından fark saptanmamıştır (181). Bu çalışmada vitamin D ve kalsiyum kombine verildiğinden bu etkinin bunlardan birine mi yoksa kombinasyonuna mı ait olduğunu saptamak mümkün olmamıştır. Kalsiyum tedavisinin tek başına glukoz homeostazisinde yararlı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (189,190.). Diğer bir yakın zamanlı çift kör plasebo kontrollü çalışmada fazla kilolu 63 premenopozal kadın kombine vitamin D3 ve kalsiyum tedavisi ile birlikte 15 haftalık zayıflama programına alınmıştır. 15 hafta sonunda açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonlarında azalma saptanmış ancak tek başına kilo kaybı da buna sebep olmuş olabileceği için, kombine vitamin D ve kalsiyum tedavisinin önemli bir etkisi saptanamamıştır (191).

Yine bazı çalışmalar vitamin D replasmanının açlık kan glukozu, glukoz toleransı ya da insülin sensitivitesi üzerine etkisinin olmadığı yönündedir (192-196). Prospektif kısa süreli, 18 ve 33 kişiden oluşan 2 çalışmada diyabeti olmayan (sağlıklı ve bozulmuş glukoz toleranslı) erkek ve kadın bireylere vitamin D verilmesi sonucu açlık plazma glukozu ya da insülin sensitivitelerinde değişiklik saptanmamıştır (195-196). 62 kişiden oluşan diğer bir prospektif çalışmada vitamin D eksikliği olan bozulmuş glukoz toleranslı bireylerde vitamin D replasmanının herhangi bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (192). Yine 238 postmenopozal diyabetik olmayan kadında vitamin D replasmanının, açlık plazma glukozu üzerine etkisi saptanmamıştır (193.)

Sonuç olarak vitamin D düzeyinin gerek diyabet ve prediyabet, gerekse insülin direnci ve sensitivitesi ile ilişkisini araştırmak üzere, kontrol, prediyabet (BAG, BGT) ve diyabet grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuş ve bu gruplara 75 gr glukoz ile OGTT yapılmış testin başlangıcında 25(OH)D ve 1,25(OH)D vitamini için 0,30,60,90,120. dakikalarda glukoz için, 0,60,120. dakikalarda insülin için kan alınmış ve HOMA skoru kullanılarak insülin sensitivitesi ve direnci hesaplanarak vitamin D düzeyleri ile aralarındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda gruplar arasında (kontrol, prediyabet, diyabet) vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı Aynı şekilde insülin sensitivitesi ve direnci ile gruplar arasında da anlamlı ilişki yoktu. Hatta sadece diyabetli bireylerde insülin direnci ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında da anlamlı fark yoktu. Üstelik ilginç olarak diyabetli bireylerde HOMA skoru >2,7 (insülin direnci) olanlarda 25(OH)D vitamin düzeyi >30 nmol/L olanlar

%72'lik paya sahipti ancak vitamin D düzeyi >80 nmol/L olan yoktu. Çalışmamızda Vitamin D düzeyinin diyabet, prediyabet, insülin direnci, insülin sensitivitesi, insülin sekresyonu, glukoz sekresyonu ile ilişkisiz olması yukarıda da açıklandığı gibi; vitamin D düzeyinin diyabet ya da insülin direnci üzerinde etkisiz olduğu sonucuna varmamızı sağlayabileceği gibi, bunun etnik köken farklılığı veya VDR geni için farklı DNA sekanslarının olması (polimorfizm), bununsa D vitamininin endokrin etkisinde farklılıklar oluşturabileceğine (172,197) bağlamakta olasıdır. Tüm bu çelişkili sonuçlar, Türk popülasyonunda ve farklı popülasyonlarda yapılacak geniş katılımlı çalışmalar ile aydınlatılabilecektir. Tüm bunların yanı sıra yukarıda bir çok çalışmada gösterildiği gibi (aksi çalışmalar da mevcut) diyabetten ve insülin direncinden korunma, geciktirme ve diyabetin metabolik kontrolünü sağlamada D vitamini replasmanının rolünü anlamak için kontrollü prospektif geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan gruplar (kontrol, prediyabet, diyabet) ile HOMA IR skoru arasında, diyabet grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksekken diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)
2. Çalışmaya alınan gruplar ile HOMA β skoru arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)
3. Çalışmaya alınan gruplar ile 25(OH)D vitamin düzeyi arasında anlamlı fark yoktu. ilginç olarak 1,25(OH)D vitamin düzeyi diyabetik grupta anlamlı yüksekti. ($p<0,05$)
4. Tüm olgular göz önüne alındığında 25(OH)D vitamin düzeyi erkeklerde, kadınlara göre anlamlı yüksekti. ($p<0,05$)
5. Tüm olgular göz önüne alındığında; 60 olguda (%80) 25(OH)D vitamin eksikliği, 10 olguda (%13) 25(OH)D vitamin yetersizliği, 5 olguda (%7) ise 25(OH)D vitamin yeterliliği saptandı.
6. Gruplar arasında HOMA skoru ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)
7. Tüm olgular göz önüne alındığında 21 olguda (%28) insülin direnci saptandı. Diyabetik grupta insülin direnci olan ve olmayan grupla 25(OH)D vitamin ve 1,25(OH)D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)
8. Çalışmaya alınan gruplar 25(OH)D vitamin düzeyi >30 nmol/L ve ≤ 30 nmol/L olan olgular şeklinde ayrıldığında; gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)
9. Çalışmaya alınan gruplar 1,25(OH) D vitamin düzeyi >20 pg/ml ve ≤ 20 pg/ml olan olgular şeklinde ayrıldığında ; gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)
10. Diyabetik grupta 25(OH)D vitamin düzeyi >30 nmol/L ve ≤ 30 nmol/L olan grupta HOMA IR ve HOMA β skorları arasında anlamlı farkl saptanmadı. ($p>0,05$)
11. Diyabetik grupta 1,25(OH)D vitamin düzeyi <20 pg/ml ve ≥ 20 pg/ml olan grupta HOMA IR ve HOMA β skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$)
12. Diyabetik grupta HOMA IR skoru $<2,7$ ve $\geq 2,7$ olanlarla, 25D vitamini <30 nmol/L ve ≥ 30 nmol/L olanlar kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farkl

- saptanmadı. ($p>0,05$) İlginç olarak HOMA IR $\geq 2,7$ olanlarda 25(OH) D vitamin düzeyi >30 nmol/L olanların sayısı daha fazlaydı. ($p<0,05$)
13. Diyabetik grupta HOMA IR skoru $<2,7$ ve $\geq 2,7$ olanlarla, 1,25 (OH)D vitamini >20 pg/ml ve ≤ 20 pg/ml olanlar kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) HOMA IR $\geq 2,7$ olanlarda 1,25(OH)D vitamin düzeyi >20 pg/ml olanların sayısı daha fazlaydı ($p<0,05$)
14. Gruplar 25(OH)D vitamini ve 1,25(OH)D vitamini düzeyi ile insülinin 0,60,120. dakikalardaki düzeyleri kıyaslandığında D vitamin düzeyi ile insülin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)
15. Tüm bireyler dikkate alındığında 25D vitamin düzeyi ile glukozun 0,30,60,90,120. dakikalardaki seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)
16. İlginç olarak 1,25D vitamin düzeyi ile glukozun 0,30,60,90. dakikalardaki düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki varken 120. dakika düzeyi arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)
17. BKİ <30 olan grupta; 25D vitamini ve 1,25D vitamini ile HOMA IR ve HOMA β skorları kıyaslandığında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$) BKİ ≥ 30 olan grupta (obez) 25D vitamini ile HOMA IR ve HOMA β skorları kıyaslandığında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$) 1,25D vitamini ile HOMA IR ve HOMA β skorları kıyaslandığında, 1,25D vitamini ile HOMA β arasında anlamlı pozitif ilişki vardı. ($p<0,05$)
18. Çalışmaya alınan tüm olgular değerlendirildiğinde gıdalarla alınan ortalama aylık kalsiyum miktarı $18564,2 \text{ mg} \pm 6794,6$; D vitamini alımı $716 \text{ iu} \pm 880$ olarak saptandı.

ÖZET

VİTAMİN D DÜZEYİNİN PREDİYABET VE DİYABET İLE İLİŞKİSİ

D vitamini klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak kabul edilmektedir. Vitamin D reseptörlerinin (VDR) birçok dokuda keşfi ile D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışında da birçok fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bu fonksiyonlardan en çok araştırılıp tartışılanlardan biriside D vitamininin diyabet ve diyabet patogenezi üzerine olan etkileridir.

Bu çalışmada amacımız vitamin D düzeyinin, kontrol, prediyabetik (BAG, BGT) ve diyabetik gruplarda ilişkisinin ortaya konması ve vitamin D eksikliğinin diyabet ve insülin direnci için risk oluşturup oluşturmadığının saptanmasıdır.

Bu amaçla çalışmada, vitamin D düzeyinin gerek diyabet ve prediyabet, gerekse insülin direnci ve sensitivitesi ile ilişkisini araştırmak üzere, kontrol, prediyabet (BAG, BGT) ve diyabet grubu olmak üzere 3 grup oluşturuldu ve bu gruplara 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı. Testin başlangıcında 25(OH)D ve 1,25(OH)D vitamini için 0,30,60,90,120. dakikalarda glukoz için, 0,60,120. dakikalarda insülin için kan alındı ve HOMA skoru kullanılarak insülin sensitivitesi ve direnci hesaplanarak vitamin D düzeyleri ile aralarındaki ilişki ortaya konulmaya çalışıldı. Çalışmamızda gruplar arasında (kontrol, prediyabet, diyabet) vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) Aynı şekilde insülin sensitivitesi ve direnci ile gruplar arasında da anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$) Hatta sadece diyabetli bireylerde insülin direnci ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında da anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$) Üstelik ilginç olarak diyabetli bireylerde HOMA skoru $>2,7$ (insülin direnci) olanlarda 25(OH)D vitamin düzeyi >30 nmol/L olanlar, %72'lik paya sahipti. Ancak vitamin D düzeyi >80 nmol/L olan yoktu. Çalışmamızda Vitamin D düzeyinin diyabet, prediyabet, insülin direnci, insülin sensitivitesi, insülin sekresyonu, glukoz sekresyonu ile ilişkisiz olması yukarıda da açıklandığı gibi; vitamin D düzeyinin diyabet ya da insülin direnci üzerinde etkisiz olduğu sonucuna varmamızı sağlayabileceği gibi, bunun etnik köken farklılığı veya VDR geni için farklı DNA sekanslarının olması (polimorfizm), bununsa D vitamininin endokrin etkisinde farklılıklar oluşturabileceğine (172,197) bağlamakta olasıdır. Tüm bu çelişkili sonuçlar, Türk popülasyonunda ve farklı popülasyonlarda yapılacak geniş katılımlı çalışmalar ile aydınlatılabilecektir. Tüm bunların yanı sıra yukarıda bir çok çalışmada gösterildiği gibi (aksi çalışmalar da mevcut) diyabetten ve insülin direncinden korunma, geçiktirme ve diyabetin metabolik kontrolünü sağlamada D vitamini suplemantasyonunun yerini anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar kelimeler: vitamin d; diyabet; prediyabet; insülin direnci; insülin sensitivitesi

SUMMARY

RELATIONSHIP VITAMIN D LEVELS WITH DIABETES AND PREDIABETES

Being different from other classical vitamins, vitamin D is synthesized in the body and therefore is recognized as a hormone. With the discovery of Vitamin D receptors (VDR) in many tissues, it has been observed that vitamin D has many other functions apart from calcium homeostasis and bone metabolism. One of the most researched and debated of these functions is the effects of vitamin D upon diabetes and diabetes pathogenesis.

Our purpose in this study is to show the relation between vitamin D level and control, prediabetic (BAG, BGT) and diabetic groups and to determine whether vitamin D deficiency constitutes a risk of diabetes and insulin resistance.

To this end, 3 groups, control, prediabetic (BAG, BGT) and diabetic groups, were formed in order to do research on the relation of vitamin D level with diabetes, prediabetes and insulin resistance and sensitivity; and 75 grs of glucose and OGTT were implicated to these three groups. At the initial phase of the test, for 25(OH)D and 1,25(OH)D vitamins at minutes 0,30,60,90,120., for glucose at minutes 0,60,120. blood was taken and by using HOMA score the insulin sensitivity and resistance were measured and in this way we tried to observe the relation of them to vitamin D levels. In our study, we didn't detect any significant difference in terms of vitamin D level among the groups (control, prediabetes, diabetes). ($p>0,05$) There wasn't any significant difference in terms of insulin sensitivity and resistance among groups either. ($p>0,05$) Moreover, there wasn't any significant difference even when the relation between insulin resistance and vitamin D was observed only in diabetic individuals. ($p>0,05$) Furthermore, engrossingly, the diabetic individuals whose 25(OH)D vitamin level was >30 nmol/L among the ones whose HOMA score was $>2,7$ (insulin resistance), constituted 72 % of the group. However, there wasn't any individual whose vitamin D level was >80 nmol/L. In our study, the fact that vitamin D level had nothing to do with diabetes, prediabetes, insulin resistance, insulin sensitivity, insulin secretion and glucose secretion as is stated above could lead us to reach to the conclusion of vitamin D level's having no effect upon diabetes and insulin resistance; whereas, it is also possible to relate this with ethnic origin difference and the fact that there are different DNA sequences for VDR gene (polymorphism) and that this can lead to differences in the effect of vitamin D on endocrine (172,197). All of these paradoxical results can be enlightened by doing research on Turkish population and other populations with broad participation. Apart from these, as it is observed above in many studies (there are contradictory studies), the need for doing new research in order to replace vitamin D supplementation in protecting and from diabetes and insulin resistance and in impeding them, and in providing metabolic control of diabetes is clear.

Keywords: vitamin d; diabetes; prediabetes; insulin resistance; insulin sensitivity

KAYNAKLAR

- 1) Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6suppl): S1678- 88.
- 2) Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172:769- 70.
- 3) Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 2739- 48.
- 4) Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 912- 9.
- 5) Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005; 98: 1024- 7.
- 6) Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF (2004) Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 79:820–825
- 7) Gedik O, Akalin S (1986) Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 29:142–145
- 8) Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM (1980) Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 209:823–825
- 9) Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S (1994) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 134:1602–1610
- 10) Sooy K, Schermerhorn T, Noda M et al (1999) Calbindin-D (28k) controls $[Ca^{2+}]_i$ and insulin release. Evidence obtained from calbindin-D(28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem* 274:34343–34349
- 11) Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, Strynadka K, Christakos S (2001) Expression of calbindin-D(28k) in a pancreatic islet beta-cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 142:3649–3655
- 12) Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:181–8.
- 13) Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988;31:892–5.
- 14) Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001;24:1496(letter).
- 15) Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.
- 16) Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher J, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 14. edition. New York, McGraw Hill Companies 1998;Volume 2:2060-80.

- 17) Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Koloğlu S. (ed), Endokrinoloji Temel ve Klinik. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996;368-85.
- 18) King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16:157-77.
- 19) King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes. 1995-2025. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- 20) Haris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Golstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-24.
- 21) Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F, Salman S, Karşıdağ K, Dinççağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. Diabetes 1998;47(supply1) A:384,1480.
- 22) Eastman RC, Cowie CC, Haris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Diabetes Care 1997;20:127-8. 23) Neufeld ND, Raffel LJ, Iandon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. Diabetes Care 1998;21:80-86.
- 24) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- 25) N. Lavin- Manuel Of Endocrinology& Metabolism (3 Edition 2002) S:630
- 26) G. Reaven ve T. Strom. Tip 2 Diyabet- Sorular ve Cevaplar 2003. S:55
- 27) Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. Diabet Med 1998;15:539-53.
- 28) Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Müler-Wieland D. (eds), Textbook of Type 2 Diabetes. New York, Martin Dunitz Group 2003. Çeviri Ed: Akman AC. 1.Baskı. AND Yayıncılık, Düzey Matbaası İstanbul 2004;1-12.
- 29) Groop LC, Widen E, Ferrannini E. İnsulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. Diabetologia 1993;36:1326-31.
- 30) De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81:635-89.
- 31) Pfüntzer A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lübber G, Forst T. Fasting Intact Proinsulin Is a Highly Specific Predictor of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004;27:682-7.
- 32) Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Rasyonel tedavi yönünden Töbhi Farmakoloji. 9. Baskı. Cilt 2. Ankara, Feryal Matbaacılık 2000;1252-72.

- 33) Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. New York, McGraw-Hill Companies 2001;Vol. 2:2109-37.
- 34) Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
- 35) Beck-Nielsen H. Clinical disorders of insulin resistance. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:20:531-50.
- 36) Simonson DC, Rossetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:23:635-67.
- 37) Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism 1993;7:785-873.
- 38) Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 87;64:1169-73.
- 39) Gürlek A. İnsülin Direncinde Genetik Faktörler. Çorakçı A. (ed). Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım 2001;5(1):49-53.
- 40) Chin KC, McCarthy JE. Promotor variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. Biochem Biophys Res Commun 1996;221:614-8.
- 41) O.Rahilliy S, Choi WH, Patel P, et al. Detection of mutations in insulin receptor gene in NIDDM patients by analysis of single-stranded conformation polymorphisms. Diabetes 1991;40:777-82.
- 42) O.Rahilliy S, Krook A, Morgan R, et al. Insulin reseptor and insulin responsive glucose transporter (GLUT 4) mutations and polymorphisms in a Welsh type 2 diabetic population. Diabetologia 1992;35:486-9.
- 43) Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. Diabetes 1992;41:1575-86.
- 44) Beler B. 10. Prof. Dr. E. Frank.ı anma panelleri: İnsülin rezistansının klinik önemi. İstanbul, Dr. Bedi Beler Diyabet Merkezi Yayını 2000;53.
- 45) Periferik İnsülin Direnci Çalışma Grubu: 38. Ulusal Diyabet Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Notları.
- 46) Kahn R. Insulin resistance, insensitivity and unresponsiveness. A necessary distinction. Metabolism 1987;27(2):1893-1902.
- 47) Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Diabetologia 1995;38:1378-88.
- 48) Karşıdağ K. İnsülin direnç mekanizmaları. Hatemi H. (ed), Endokrinolojide Yönelişler: İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabet. Cilt:1. İstanbul, Yüce Yayın A.Ş. Tavaslı Matbaacılık 2004 Haziran;15-17.

- 49) Kutlu M. İnsülinin Etkileri. Çorakçı A. (ed), Klinik Endokrinoloji. İstanbul, Meta Basım 2001;5(1):1-15.
- 50) Karşıdağ K. İntrasellüler glikoz transporter ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Büyükdevrim S, Yölmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. (eds), Diyabetolojiye Giriş. İstanbul, Fatih Ofset 1996;79-86.
- 51) Freeman H, Cox RD. Type 2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. Hum Mol Genet 2006 Oct 15;15 Suppl 2:202-9.
- 52) Malecki MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2005 Jun;68 Suppl 1:10-21.
- 53) Hansen L. Candidate genes and late-onset type 2 diabetes mellitus. Susceptibility genes or common polymorphisms? Dan Med Bull 2003 Nov;50(4):320-46.
- 54) Tusie Luna MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus: genes implicated in early onset diabetes. Rev Invest Clin 2000 May-June;52(3):296-305.
- 55) Malecki MT, Klupa T. Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. Pharmacol Rep 2005;57:20-32.
- 56) Tusie Luna MT. Genes and type 2 diabetes mellitus. Arch Med Res 2005 May-June;36(3):210-22.
- 57) Froguel P, Velho G. Genetic determinants of type 2 diabetes. Recent Prog Horm Res 2001;56:91-105.
- 58) Medici F, Hawa M, Ianari A, Pyke DA, Leslie RD. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. Diabetologia 1999 Feb;42(2):125-7.
- 59) Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II (non insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance.a population-based twin study. Diabetologia 1999 Feb;42(2):139-45.
- 60) Matsuda A, Kuzuya T. Diabetic twins in Japan. Diabetes Res Clin Pract 1994 Oct;24:63-7.
- 61) Eriksson J. Abnormal insulin secretion and action in persons at risk for NIDDM in Perspectives of the hyperinsulinemia/insulin resistance syndrome in NIDDM. In: Standl E. (ed), MMV Medizin Verlag. München, 1990;21-32.
- 62) Müller-Wieland D, Kotzka J, Goldstein BJ. The pathogenesis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D. (eds), Textbook of type 2 diabetes. 1st edition. London, Martin Dunitz Ltd. 2003;13-29.
- 63) Radziuk J, Pye S. Endogenous glucose production in type 2 diabetes: basal and postprandial. Role of diurnal rhythms. J Investig Med 2004 Sep; 52(6):379-88.
- 64) Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Staehr P. Is hepatic glucose production increased in type 2 diabetes mellitus? Curr Diab Rep 2002 June;2(3):231-6.

- 65) Fery F. Role of hepatic glucose production and glucose uptake in the pathogenesis of fasting hyperglycemia in type 2 diabetes: normalization of glucose kinetics by short-term fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Mar;78(3):536-42.
- 66) De Fronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989 Apr;38(4):387-95.
- 67) Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9.
- 68) Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90:229-35.
- 69) Weyer C, Bogardus C, Tataranni AP, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2000;24:89-94.
- 70) Pratley RE, Weyer C, Bogardus C. Metabolic abnormalities in the development of non-insulin dependent diabetes mellitus. In: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. (eds), *Diabetes Mellitus*. 2nd. Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 2000;548-57.
- 71) 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. *J Clin Invest* 1999;104:787-94.
- 72) Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-29.
- 73) De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:177-269.
- 74) Lillioja S, Mott DM, Zawadzki JK et al. In vivo insulin action is familial characteristic in Pima Indians. *Diabetes* 1987;36:1329-35.
- 75) Lillioja S, Mott DM, Howard BV et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. *N Engl J Med* 1988;318:1217-25.
- 76) Eriksson J, Franssila-Kalunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L. Early metabolic defects in persons at increased risk for non insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337- 43.
- 77) Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995;38:585-91.
- 78) Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
- 79) Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004; 12: 19- 23.
- 80) Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7.

- 81) Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. J Biol Chem 1922; 77- 81.
- 82) Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D₂, LJ Ann Chem 1932; 492: 226.
- 83) DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. J J Clin Nutr 2004; 80: 1689- 96.
- 84) İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güne Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
- 85) Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005: p.847- 875.
- 86) Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO. Wilson CB, Baker C.J. eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006: p.297- 316.
- 87) Kayaalp O, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık 2002.
- 88) Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 17- 25.
- 89) Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. Photochem Photobiol 2005; 81: 1287– 9.
- 90) Stumpf WE, Sar M, Reid FA. Target cells for 1,25-dihydro Vitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. Science 1979; 20: 1188- 90.
- 91) Clemens TL, Henderson SL, Adams JS. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. Lancet 1982; 1: 74– 6.
- 92) Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. Lancet 1989; 2: 1104- 5.
- 93) Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, et al Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. J Bios Sci 1998; 30: 431- 7.
- 94) Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1165– 8.
- 95) Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 157- 61.
- 96) Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross- sectional study. Clin Endocrinol(Oxf) 2008 Mar 10.
- 97) Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? Bull World Health Organ 2006; 84: 485- 91.

- 98) Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 26-32.
- 99) Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94- 111.
- 100) Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): S1673- 7.
- 101) Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
- 102) Calvo MS, Whitting SJ. Overview of the proceeding from Experimental Biology 2004 Symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005; 135: 301- 3.
- 103) Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 1: 751– 4.
- 104) Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 suppl): S1752- 8.
- 105) Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2008 Mar 8.
- 106) DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579- 85.
- 107) Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilletti A, Gyseman C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89- 90: 449- 52.
- 108) Mathieu C. Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174- 9.
- 109) Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. Calbindin-D(28k) control (Ca+132)(i) and insülin release. Evidence obtained from calbindin- D(28k) knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem* 1999; 274: 34343- 9.
- 110) Gregory S, Giarratana N, Smirolodo S, Uskokovic M, Adorini L. 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T-cell and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 52: 1367- 74.
- 111) Mathiue C, Waer M, Laurey J, Rutgeers O, Bouillion R. Prevention of autoimmun diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994; 37: 552- 8.
- 112) Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. İntake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500- 3.
- 113) Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1(insulin- dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 51- 4.
- 114) Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823- 5.

- 115) Chiu KC, Chiu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820- 5.
- 116) Anastassios G. Pittas, Bess Dawson-Hughes, Tricia Li. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650- 6.
- 117) Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah J. Vitamin D receptor(VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR Genotype in Bangladeshia Asians. *Diabetes* 2002; 51: 2294- 300.
- 118) Oh J-Y, Berrett- Conner E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type II diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism* 2002; 51: 356- 9.
- 119) Holc MF. Vitamin D and Sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jun 11.
- 120) Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005; 50: 432- 7.
- 121) Wejse C, Olesen R, Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1376- 83.
- 122) Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* 2006; 82: 1495- 504.
- 123) Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364- 8.
- 124) Muhe L, Lulseged S, Mason KE & Simoes EAF: Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801- 4.
- 125) Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641- 53.
- 126) McGrath JJ, Saha S, Lieberman DE. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. *Schizophr Res* 2006; 81: 91- 100.
- 127) Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1245– 50.
- 128) Weishaar RE, Simpson RV. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1706– 12.
- 129) Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 39- 48.
- 130) Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin- 6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol* 2005; 105: 90- 5.

- 131) Hullett DA, Cantorna M, Redaelli C. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 1998; 66: 824- 8.
- 132) LaClair RE, Hellman RN, Karp SL. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026- 33.
- 133) Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:1308-10.
- 134) Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221:1181- 3.
- 135) Manolagas, SC, Werntz DA, Tsoukas CD, Provvedini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 595-600.
- 136) Coffman RL, Varkila K, Scott P. Role of cytokines in the differentiation of CD4+T-cell subsets in vivo. *Immunol Rev* 1991; 123: 189- 207.
- 137) Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutri* 2004; 80: 1717- 20.
- 138) Mahon BD, Wittke A, Weaver V. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4-positive T cell. *J Cell Biochem* 2003; 89: 922- 32.
- 139) Bemiss CJ, Mahon BD, Henry A. Interleukin- 2 is one of the Targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2002; 402: 249- 54.
- 140) Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. In vivo upregulation of interleukin- 4 is One mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Biochem Biophys* 2000; 377: 135- 8.
- 141) Abe E, Miyaura C, Sakagami H. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1, 25- dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 4990- 4.
- 142) Tanaka H, Abe E, Miyaura C. 1-alpha, 25- dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL- 60). *Biochem J* 1982; 204: 713- 9.
- 143) Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60- 4.
- 144) Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72- 7.
- 145) Fournier C, Gepner P, Sadouk M. In vivo beneficial effects of cyclosporine A and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54: 53- 63.
- 146) Hahn HJ, Kuttler B, Mathieu C. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 reduced MHC antigen expression on pancreatic beta-cell in vitro. *Transplant Proc* 1997; 26: 2156- 7.

- 147) Pani MA, Regulla K, Segni M. Vitamin D 1 alpha-hydroxylase (CYP 1 alpha) polymorphism in Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 777-81.
- 148) Prato DS, Marchetti P. Beta-and Alpha-cell dysfunction in Type 2 Diabetes. *Hormone Metabolism Research*.2004;36:775-781
- 149) Orskov H. Somatostatin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1 and diabetes: Friends or foes? *Metabolism*. 1996; 45(8):91-95
- 150) Spellman WC. Islet cell dysfunction in progression of diabetes mellitus. *Journal of American Osteopathic Association*. 2007;107 (5):S1-5
- 151) Innomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fufita T (1986) Effect of 1 alpha (OH) vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1(3): 187-192
- 152) C. Cade, A.W. Norman, Effect of dietary calcium, phosphate and vitamin D deprivation on the pharmacokinetics of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the rat, *Endocrinology* 120, 1490–1497 (1987)
- 153) U. Zeitz, K. Weber, D.W. Soegiarto, E. Wolf, R. Balling, R.G. Erben, Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J*. 17, 509–511 (2003)
- 154) S. Kadowaki, A.W. Norman, Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* 73, 759–766 (1984)
- 155) R.D. Milner, C.N. Hales, The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia* 3, 47–49 (1967)
- 156) A. Ismail, R. Namala, Impaired glucose tolerance in vitamin D deficiency can be corrected by calcium. *J. Nutr. Biochem.* 11, 170–175 (2000)
- 157) C. Beaulieu, R. Kestekian, J. Havrankova, M. Gascon-Barre', Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 42, 35–43 (1993)
- 158) R.L. Morrissey, T.J. Bucci, B. Richard, N. Empson, E.G. Lufkin, Calcium-binding protein: its cellular localization in jejunum, kidney and pancreas. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149, 56–60 (1975)
- 159) H. Ishida, A.W. Norman, Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. *Mol. Cell. Endocrinol.* 60, 109–117 (1988)
- 160) P.M. Bourlon, B. Billaudel, A. Faure-Dussert, Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J. Endocrinol.* 160, 87–95 (1999)
- 161) T. Fujita, G.M. Palmieri, J. Bone Miner. Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. *Metab.* 18, 109–125 (2000)
- 162) J. Levy, J.R. Gavin, J.R. Sowers, Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Am. J. Med.* 96, 260–273 (1994)
- 163) J. Levy, *Endocrine* 10, 1–6 (1999)

- 164) A.M. Borissova, T. Tankova, G. Kirilov, L. Dakovska, R. Kovacheva, The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract.* 57, 258–261 (2003)
- 165) S. Kumar, M. Davies, Y. Zakaria, E.B. Mawer, C. Gordon, A.O. Olukoga, A.J. Boulton, Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D *Postgrad. Med. J.* 70, 440–443 (1994)
- 166) G. Schwalfenberg, Vitamin D and diabetes: improvement of glycemic control with vitamin D3 repletion. *Can. Fam. Physician* 54, 864–866 (2008)
- 167) Pereira MA, Jacops DRJr, Van Horn L, Slaterry ML, Kartashov AI, Ludwig DS Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. (2002) *JAMA* 287(16):2081-2089
- 168) Borissiva AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kavacheva R The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. (2003) *Int J Clin Pract* 57(4):258-261
- 169) A.T. McGill, J.M. Stewart, F.E. Lithander, C.M. Strik, S.D. Poppitt, Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr. J.* 7, 4 (2008)
- 170) W.S. Goldner, J.A. Stoner, J. Thompson, K. Taylor, L. Larson, J. Erickson, C. McBride, Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes. Surg.* 18, 145–150 (2008)
- 171) Y. Liel, E. Ulmer, J. Shary, B.W. Hollis, N.H. Bell, Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif. Tissue Int.* 43, 199–201 (1988)
- 172) X. Palomer, J.M. Gonzalez-Clemente, F. Blanco-Vaca, D. Mauricio, Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 10, 185–197 (2008)
- 173) M.B. Snijder, R.M. van Dam, M. Visser, D.J. Deeg, J.M. Dekker, L.M. Bouter, J.C. Seidell, P. Lips, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4119–4123 (2005)
- 174) A.W. Saxe, G. Gibson, R.L. Gingerich, J. Levy, Parathyroid hormone decreases in vivo insulin effect on glucose utilization. *Calcif. Tissue Int.* 57, 127–132 (1995)
- 175) M. Procopio, G. Magro, F. Cesario, A. Piovesan, A. Pia, N. Molineri, G. Borretta, The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet. Med.* 19, 958–961 (2002)
- 176) B. Draznin, K. Sussman, M. Kao, D. Lewis, N. Sherman, The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* 262, 14385–14388 (1987)
- 177) B. Draznin, D. Lewis, N. Houlder, N. Sherman, M. Adamo, W.T. Garvey, D. LeRoith, K. Sussman, Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology* 125, 2341–2349
- 178) K. Tai, A.G. Need, M. Horowitz, I.M. Chapman, Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 24, 279–285 (2008)

- 179) R.A. DeFronzo, A. Alvestrand, D. Smith, R. Hendler, E. Hendler, J. Wahren, Insulin resistance in uremia. *J. Clin. Invest.* 67, 563–568 (1981)
- 180) R.H. Mak, Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 41, 1049–1054 (1992)
- 181) A.G. Pittas, S.S. Harris, P.C. Stark, B. Dawson-Hughes, The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 30, 980–986 (2007)
- 182) I.H. de Boer, L.F. Tinker, S. Connelly, J.D. Curb, B.V. Howard, B. Kestenbaum, J.C. Larson, J.E. Manson, K.L. Margolis, D.S. Siscovick, N.S. Weiss, Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Women's Health Initiative Investigators, *Diabetes Care* 31, 701–707 (2008)
- 183) A. Zittermann, Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 89, 552–572 (2003)
- 184) A.G. Need, P.D. O'Loughlin, M. Horowitz, B.E. Nordin, Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxford)* 62, 738–741 (2005)
- 185) C. Baynes, B.J. Boucher, E.J. Feskens, D. Kromhout, Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 40, 344–347 (1997)
- 186) Huang Y, Ishizuka T, Miura A, Kajita K, Ishizawa M, kimura M. Effect of 1 alpha,25-dihydroxy vitamin D3 and vitamin E on insulin-induced glucose uptake in rat adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:175-183
- 187) Taylor AV, Wise PH, Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998;74(872):365-6
- 188) Lind L, Pollere T, Harfner A, Lithell H, Sorensen OH. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes res* 1989;11:141-7
- 189) Choi HK, Willent WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study *Arch intern Med* 2005;165:997-1003
- 190) Pittas AG, Dawson-hughes B, Li T, Van Dam RM, Willent WC, Manson JE. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6
- 191) Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin nutr* 2007;85:54-9
- 192) B.J. Boucher, N. Mannan, K. Noonan, C.N. Hales, S.J. Evans, Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 38, 1239–1245 (1995)
- 193) L. Nilas, C. Christiansen, Int. Treatment with vitamin D or its analogues does not change body weight or blood glucose level in postmenopausal women. *J. Obes.* 8, 407–411 (1984)

- 194) S. Ljunghall, L. Lind, H. Lithell, E. Skarfors, I. Selinus, O.H. Sørensen, L. Wide, Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance--a prospective randomized double-blind study. *Acta Med. Scand.* 222, 361–367 (1987)
- 195) D. Fliser, A. Stefanski, E. Franek, P. Fode, A. Gudarzi, E. Ritz, Eur. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *J. Clin. Invest.* 27, 629–633 (1997)
- 196) Tai, A.G. Need, M. Horowitz, I.M. Chapman, Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition* 24, 950–956 (2008)
- 197) A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B. van Meurs, H. van Leeuwen, H.A. Pols, Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 89–90, 187–193 (2004)
- 198) P. Knekt, M. Laaksonen, C. Mattila, T., J. Marniemi, H. Rissanen, J. Montonen, A. Reunanen, Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 19, 666–671 (2008)
- 199) Scragg R, Khaw KT, Murphy S(1995) Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 49(9):640-646
- 200) Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K. (2001) Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24(8):1503
- 201) Davie M, Lawson DE (1980) Assessment of plasma 25-hydroxyvitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects *Clin Sci (Lond)* 58(3):235-242
- 202) Moore C, Murphy MM, Holick MF (2004) Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* 104(6):980-983
- 203) Bischoff-ferrari HA, Giovannucci , Willent WC (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84(1):18-28
- 204) Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;358:146-50
- 205) Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Cordle MB, DeLuca HF. Islet insulin release and net calcium retention in vitro in vitamin D-deficient rats. *Diabetes* 1986;35:771-5
- 206) Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987;120:1490-7
- 207) Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984;115:191-7
- 208) Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993;42:35-43
- 209) Ishida H, Seino S, Seino Y, Tsuda K, Takemura J, Nishi S. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on pancreatic B and D cell function. *Life Sci* 1983;33:1779-86

HASTA İZLEM FORMU

Hasta adı:
Dosya no:
Tel:
Yaş:
Yaşadığı Yer:
İlaçlar:
Ek hastalık:
BKİ:
Bel Çevresi:

Ca	
P	
Alb	
ALP	
ALT	
Kr	
T. kol	
LDL	
HDL	
VLDL	
Trigliserid	
PTH	
25 OH D	
1,25 vitamin D	
HOMA-IR	
HOMA-β	

OGTT	Kan Şekeri	İnsülin
0 dak		
30 dak		
60 dak		
90 dak		
120 dak		