



25-Hidroksivitamin D3 Düzeyleri Diyabetin Kontrolü ile İlişkili midir?

Is There a Relationship Between 25-Hydroxyvitamin D3 Levels and Diabetes Control?

Maide Hacer Tekin, Osman Evliyaoğlu, Sembol Yıldırım, Okan Dikker, Fatma Tezcan*

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamız hemogloblin A_{1c} (HbA_{1c}) ile serum 25-hidroksi vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve cinsiyete bağlı olası farklılıkları araştırmak için planlandı.

Yöntemler: Bu çalışmada 660 erkek, 3015 kadın olmak üzere toplam 3675 kişinin açlık kan glukozu, HbA_{1c}, parathormon ve 25-hidroksi vitamin D değerleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza dahil edilen kişiler cinsiyetlerine göre iki, HbA_{1c} düzeylerine göre; prediyabetli, diyabetli ve kontrolsüz diyabetli olarak üç gruba ayrıldı (HbA_{1c} düzeyleri sırasıyla, %5,7-6,4, %6,5-8,0 ve >%8,1). Diyabet öyküsü olmayan ve HbA_{1c} düzeyleri %4,0-5,6 olan bireyler kontrol grubunu oluşturdu.

Bulgular: Kontrolsüz diyabetli kadın hasta grubunda 25-hidroksi vitamin D düzeyleri anlamlı düşük saptanırken (p<0,001), erkeklerde hiçbir grupta fark gözlenmedi. Kadınlardaki 25-hidroksi vitamin D düzeylerindeki düşme eğiliminin prediyabet dönem olan HbA_{1c} değeri %5,8'de başladığı gözlemlendi. Parathormon düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: HbA_{1c}'nin yanı sıra 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin de araştırılması özellikle diyabetli kadın hastaların izleminde dikkate alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, Hemogloblin A_{1c}, 25-hidroksi vitamin D, parathormon

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the relationship between hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) and 25-hydroxyvitamin D levels and to investigate the difference in this relationship between genders.

Methods: In this study, we retrospectively evaluated fasting blood glucose, HbA_{1c}, 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in 3675 subjects (660 male, 3015 female). The subjects were divided into two groups according to sex and into three groups according to HbA_{1c} levels as pre-diabetics (5.7-6.4%), diabetics (6.5-8.0%) and uncontrolled diabetics (>8.1%). Individuals with an HbA_{1c} value between 4.0% and 5.6% who had no history of diabetes mellitus constituted the control group.

Results: Significantly low levels of 25-hydroxyvitamin D were detected in female uncontrolled diabetics (p<0.001). However, no difference found in males between the groups A downward trend in 25-hydroxyvitamin D levels was observed to start in prediabetes period. There was no significant difference in parathyroid hormone levels between the groups.

Conclusion: In addition to HbA_{1c} levels, 25-hydroxyvitamin D levels should be investigated and considered especially in follow-up of diabetic female patients.

Keywords: Diabetes, hemogloblin A_{1c}, 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Maide Hacer Tekin

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 314 55 55 E-posta: maidetekin@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 21 Haziran 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31 Ağustos 2015

Bu çalışma 23-26 Nisan 2015 tarihinde Fethiye'de yapılan XV. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi'nde poster olarak sunulmuş ve özet kitabında yayınlanmıştır.

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Giriş

Diyabet, insülin hormonunun eksikliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan endokrin bir hastalıktır. Tüm dünyada ve Türkiye’de %10’u aşan sıklıkta görülür ve olguların %90-95’ini tip 2 diyabet, %5-10’unu tip 1 diyabet ve %2-3’ünü ise diğer diyabet formları oluşturur (1).

Diyabetli hastalarda doku hasarının proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hastalıkta bazı proteinler glukoz ile bağlanır ve anormal fiziksel özellikler gösterirler (2-4). Dolaşımda kaldıkları uzun süre boyunca, eritrosit içindeki hemoglobinde çeşitli yapısal değişiklikler olabilir. Bunlardan en önemlisi nonenzimatik glikozilasyondur (5) ve hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) olarak adlandırılır. HbA_{1c} oluşma hızı, eritrositlerin dolaşımda bulunduğu 2-3 ay boyunca maruz kalınan kan glukoz düzeyini gösterir (6). Diyabet tanısında, izleminde ve komplikasyonlarının öngörüsünde Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği’nin yayınladığı kriterler kullanılmaktadır (7).

Bir ön hormon olan D vitamininin hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (vitamin D₃) ve bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki öncülü vardır (8). D vitamini yağ hücrelerinde depo edilir ve gerektiğinde dolaşıma salınır. Dolaşımda D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi vitamin D oluşur. 25-hidroksi vitamin D, D vitamini alımı ve endojen yapımını gösterir. Çünkü 25-hidroksi vitamin D dolaşımdaki başlıca D vitamini formudur ve yarı ömrü 2-3 haftadır (9). Oluşan 25-hidroksi vitamin D böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile aktif metabolit olan 1,25-dihidroksi vitamin D’ye dönüşmektedir. 1,25-dihidroksi vitamin D güçlü antiproliferatif, prodifransiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör etki gösterir (10). 1,25-dihidroksi vitamin D yeterli düzeye ulaştığında böbrekte 24, 25-dihidroksi vitamin D oluşmakta ve ardından katabolize edilmektedir (11).

Kalsiyum metabolizmasının yanında insülin seviyesinin düzenlenmesinde 25-hidroksi vitamin D önemli rol oynar ve şeker metabolizmasını destekler (10). Popülasyon çalışmaları 25-hidroksi vitamin D seviyesi yüksek bireylerde diyabet riskinin azaldığını göstermektedir (12). 25-hidroksi vitamin D yetersizliğinin insülin direncini arttırdığı, insülin üretimini azalttığı görülmüştür (13). Pankreasta insülin sekresyonunun normal bir şekilde yapılabilmesi için 1,25-dihidroksi vitamin D formunun gerekli olduğu ratlarda kanıtlanmıştır (14). 1,25-dihidroksi vitamin D formu pankreas β hücreleri fonksiyonunu direkt olarak etkilemektedir (14). Gebelikte ve erken bebeklik dönemindeki 25-hidroksi vitamin D eksikliği iskelet sistemi dışında birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada gebelikte 25-hidroksi vitamin D alan ve almayan annelerin çocuklarında tip 1 diyabet insidansı araştırılmış ve 25-hidroksi vitamin D alımı sonucu insidans

çok daha düşük bulunmuştur (15). Tip 2 diyabetli hastalara bir ay boyunca günlük 1332 IU kolekalsiferol verilmesi ile insülin yanıtında artma ve insülin direncinde düzelme saptanmıştır (16). Çalışmamızda diyabet izlem belirteci olan HbA_{1c} ile 25-hidroksi vitamin D değerleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu ilişkinin kadın ve erkek cinsiyetleri arasında farklı olup olmadığını araştırdık.

Yöntemler

Bu çalışmada toplam 3675 kişinin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Açlık kan glukozu, HbA_{1c}, parathormon ve 25-hidroksi vitamin D düzeyleri için kan örneği en az 8 saatlik açlık sonrasında alındı. Açlık kan glukozu fotometrik (Hekzokinaz) yöntem ile (Roche Cobas 8000 Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), HbA_{1c} düzeyi yüksek performanslı affinite kromatografisi yöntemi ile (Trinity Biotech Premier HB9210, Trinity Biotech Plc, İrlanda), 25-hidroksi vitamin D düzeyi yüksek performanslı sıvı kromatografi kütle spektrometri yöntemi ile (Zivak ONH-100A, Zivak Teknoloji, Kocaeli, Türkiye) ölçüldü. 25-hidroksi vitamin D için yetmezlik sınırı <25 nmol/L (10 ng/mL) olarak alındı. 25-hidroksi vitamin D düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar ve rikets, osteomalasi tanısı almış hastalar çalışmaya alınmadı. HbA_{1c} düzeylerine göre dört grup oluşturuldu; kontrol grubu (1. grup): Diyabet öyküsü olmayan bireyler, 2. grup: Prediyabetli bireyler, 3. grup: Diyabetli bireyler, 4. grup: Kontrolsüz diyabetli bireyler. Bu grupların HbA_{1c} düzeyleri sırasıyla %4,0-5,6; %5,7-6,4; %6,5-8,0 ve >%8,1 idi (17).

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. HbA_{1c} düzeyine göre ayrılan gruplar ile 25-hidroksi vitamin D ve parathormon düzeyleri arasındaki karşılaştırmalar One-Way Anova testi kullanılarak değerlendirildi. 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ile HbA_{1c} düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

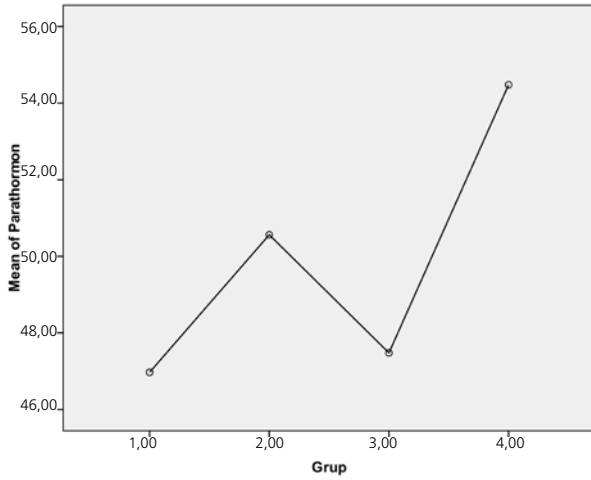
Çalışmaya dosyaları dahil edilen 3675 kişinin 660’ı erkek (%18) 3015’i kadındı (%82). Tüm hastaların yaş ortalaması 53,7±14,6 yıl olup gruplar arası anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Çalışmadaki kişilerin %34’ünü kontrol grubu (1. grup), %33’ünü prediyabetli hastalar (2. grup), diyabetli hastalar (3. grup) ve %13’ünü kontrolsüz diyabetli hastalar (4. grup) oluşturmaktaydı (Tablo 1). Çalışmamıza dahil edilen gruplarda 25-hidroksi vitamin D ve parathormon düzey değişimleri incelendi. Gruplar arasında parathormon düzeyleri açısından bir fark bulunmadı (Şekil 1). 25-hidroksi vitamin D düzeylerinde ise prediyabetli hastalarda başlayan

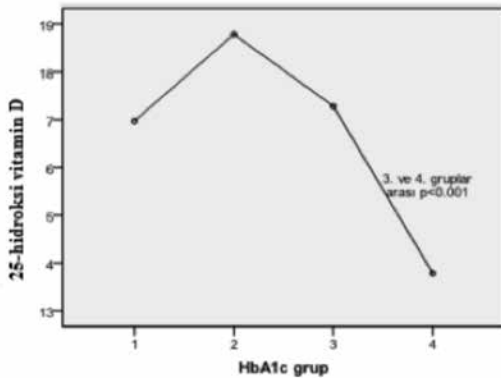
ve kontrolsüz diyabette anlamlı olan bir azalma gözlemlendi (Şekil 2). Bu azalma cinsiyete göre ayrılıp incelendiğinde anlamlı düşüşün erkeklerden değil ($p<0,05$) kadınlardan kaynaklandığı görüldü (Şekil 3). Kadınlarda HbA_{1c} değerlerine göre detaylı bir inceleme yapıldığında ise 25-hidroksi vitamin D düzeylerindeki düşmenin HbA_{1c} değeri %5,8 olan prediyabet evrenin başında başladığı görüldü (Şekil 4).

Tartışma

Çalışmamızda kontrol, prediyabet, diyabet ve kontrolsüz diyabet hastası olarak ayrılan dört grupta 25-hidroksi vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında 3. grupta 25-hidroksi vitamin D düzeyinin azalmaya başladığı, kontrolsüz diyabet grubunda ise 25-hidroksi vitamin D düzeyi ortalamasının ($13,7\pm 10,3$ ng/mL) anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Johns Hopkins Tıp Fakültesi'nde yayınlanan bir araştırmaya



Şekil 1. Gruplar arası parathormon (pg/mL) düzeyleri (Gruplar arası: $p>0,05$)

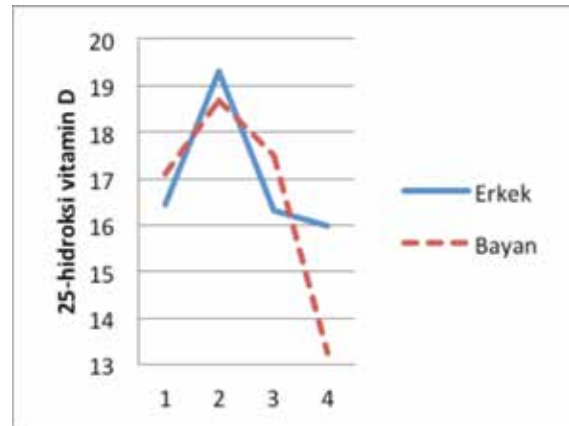


Şekil 2. HbA_{1c} değerlerine göre ayrılan 4 grup arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla uygulanan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları

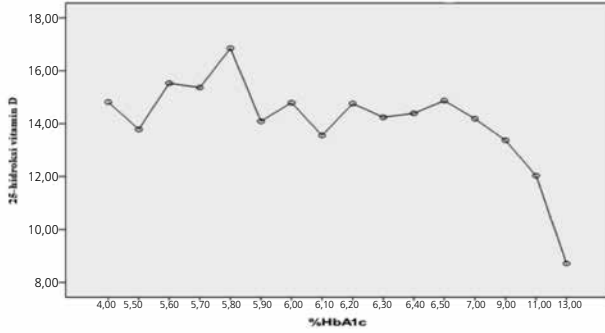
göre tip 2 diyabetli hastaların %91'inde 25-hidroksi vitamin D'nin eksik (15 ng/dL altında) veya yetersiz (15-30 ng/mL) olduğu tespit edilmiştir (18). Çalışmamızda parathormondan bağımsız olarak bu ilişkinin olduğu gözlemlendi. Kadın ve erkek hastalarda açlık kan glukoz düzeyleri ile HbA_{1c} düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla 0,845 ve 0,765) ve 25-hidroksi vitamin D'nin glukoz ile korelasyonu HbA_{1c} ile korelasyonuna benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Ancak anlık glukoz düzeyleri değişebildiği için daha stabil olması ve HbA_{1c}'nin diyabetlilerde glisemik kontrolü göstermesi ile birlikte diyabet komplikasyon gelişme riskini ve diyabet bakımının kalitesini yansıttığı kabul edildiğinden HbA_{1c} düzeyleri gruplama da değerlendirmeye alınmıştır (19). Çalışmamızda parathormondan bağımsız olarak bu ilişkinin olduğu gözlemlendi.

Literatürde 25-hidroksi vitamin D yeterli olduğunda diyabetli hastalarda glisemik kontrolün daha iyi sağlandığı ve 25-hidroksi vitamin D ile HbA_{1c} düzeyleri arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda, bu ilişkinin, kontrol grubunda değil glukoz regülasyonunun bozulmaya başladığı prediyabetli hasta grubunda ortaya çıktığı gözlemlendi (Şekil 2).

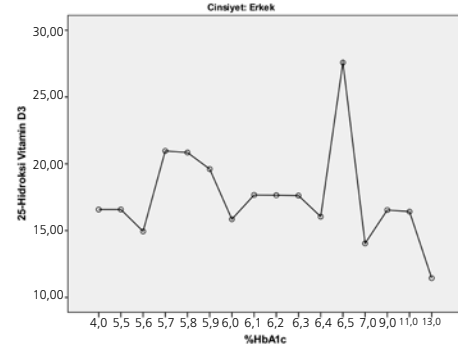
25-hidroksi vitamin D'deki bu düşüşün cinsiyete göre farklı olup olmadığına yönelik incelememizde ise anlamlı düşüşün diyabet tanısı almış kadın hastalarda olduğu görüldü. Bunun üzerine diyabetli kadın hastalardaki 25-hidroksi vitamin D'deki düşüşün prediyabet mi yoksa diyabet döneminde mi başladığını anlamak için Şekil 4'te görüldüğü gibi ayrıntılı olarak HbA_{1c} ile 25-hidroksi vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. Diyabetli kadın hastaların HbA_{1c} düzeyi %5,8 ve daha yüksek değerlere çıktıkça 25-hidroksi vitamin D düzeyinin düştüğü görüldü. Bu düşüşün HbA_{1c} değerleri arttıkça anlamlı hale geldiği görüldü (HbA_{1c} >%9, $p=0,031$). Aynı ilişki erkek hastalarda gözlemlenmedi (Şekil 5).



Şekil 3. Cinsiyete göre gruplar arası 25-hidroksi vitamin D düzeyleri. Erkeklerin oluşturduğu grupta gruplar arası $p>0,05$; kadınların oluşturduğu grupta 4. grup ile diğer gruplar arası $p<0,001$



Şekil 4. Kadın hastalarda 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ile HbA_{1c} değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla uygulanan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları



Şekil 5. Erkek hastalarda 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ile HbA_{1c} değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla uygulanan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları

Tablo 1. Gruplara ait demografik ve laboratuvar verileri

	1. Grup (Kontrol)	2. Grup (Prediyabetli)	3. Grup (Diyabetli)	4. Grup (Kontrolsüz diyabetli)
Olgu Sayısı	1247	1190	776	462
Yaş (yıl) (Ort±SS)	45,7±15,4	57,1±13,2	59,8±12,5	58,3±12,1
Cinsiyet (E/K)	241/1006	210/980	114/662	95/357
Glukoz (mg/dL) (Ort±SS)	88,1±13,4	100,5±19,8*	137,5±36,8*	209,5±78,7*
Parathormon (pg/mL) (Ort±SS)	47,1±11,4	51,2±10,7	47,8±9,8	54,6±10,5
HbA _{1c} (%) (Ort±SS)	5,3±0,2	5,9±0,2*	7,1±0,4*	9,8±1,6*
25-hidroksi vitamin D (ng/mL) (Ort±SS)	16,9±14,1	18,7±17,2	17,3±15,1	13,7±10,3*

E: Erkek, K: Kadın, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma
*: Kontrol grubu ile kıyaslandığında, p<0,05

Targher ve ark. (20), 25-hidroksi vitamin D eksikliği olan diyabetli hastaların HbA_{1c} düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu ilişkinin mekanizması, diyabette D vitamininin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan etkisi olarak açıklanmıştır (21). Biz de bu çalışmalarla uyumlu olarak diyabetli kadın hastalarda HbA_{1c} değeri arttıkça D vitamin düzeyinin düştüğünü saptadık. Hyppönen ve ark. (15) yaklaşık 30 yıl süren tip 1 diabetes mellitus tanısı almış bebekleri değerlendiren çalışmalarında; bebeklere bir yaşına kadar düzenli olarak 25-hidroksi vitamin D verildiği ve bu bebeklerde ileride tip 1 diyabet gelişmesinin %80 oranında azaldığı bildirilmiştir.

Sonuç

Kadınlarda 25-hidroksi vitamin D ölçümünün, eksikliğin aşikar olarak ortaya çıkmasını beklemeden düşüşün başladığını gözlemlediğimiz prediyabet döneminde önemsenmesi gerektiği, vitamin D seviyelerinin takibinin önemli olduğu ve eksikliği belirlenen prediyabetli kadın hastalarda Vitamin D replasmanının diyabete gidişi yavaşlatabileceği kanaatine varılmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif Çalışma. Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Osman Evliyaoğlu, Maide Hacer Tekin. Dizayn: Sembol Yıldırım. Veri Toplama veya İşleme: Osman Evliyaoğlu, Fatma Tezcan. Analiz veya Yorumlama: Maide Hacer Tekin, Okan Dikker. Literatür Arama: Maide Hacer Tekin. Yazan: Maide Hacer Tekin, Sembol Yıldırım, Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Satman İ. The update criteria and the reasons of them in diagnosis and follow up of diabetes mellitus. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3:1-15.

2. Counts DF, Shaw WN. Effect of carbohydrate structure and concentration on the nonenzymatic glycosylation and subsequent crosslinking of collagen. *Diabetes Res* 1991;16:37-40.
3. Guillausseau PJ, Charles MA, Godard V, et al. Comparison of fructos-amine with glycated hemoglobin as an index of glycemic control in diabetic patients. *Diabetes Res* 1990;13:127-31.
4. Sensi M, Buruno MR, Valente L, Cioccia GP, Chianelli M, Pozzilli P. Retinol binding protein A short half life determinant of protein nonenzymatic glycation in diabetes. *Diabetes Res* 1990;13:195-8.
5. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Edward RA editors. *Tietz Test Book of Clinical Chemistry, Second Ed.* USA: WB Saunders Company; 1994. p. 980-81.
6. Saudek CD, Rastogi R, Derr RL. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c. *J Assoc Physicians India* 2005;53:299-305.
7. Lebovitz HE, Austin MM, Blonde L, et al. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus: ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. *Endocr Pract* 2007;13:260-8.
8. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. In: Favus MJ editors. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 6th Ed.* Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 106-114.
9. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology.* Philadelphia: W.B. Saunders 2001:1009-28.
10. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.
11. Zemleni J, et al. *Handbook of vitamins.* 4th ed. New York, CRC Press.2008 p 608.
12. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57.
13. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94:1867-75.
14. Rucker RB, et al. *Handbook of vitamins.* 3rd ed. New York, 2001. p 616
15. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk for type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2:1500-3.
16. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:258-61.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:11-61.
18. The Endocrine Society. Poor control of diabetes may be linked to low vitamin D. *ScienceDaily.* Available from: sURL: <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/06/100621091209.htm>. Accessed June 21, 2010.
19. Herman WH, Fajans SS. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: Practical considerations. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:37-40.
20. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol* 2006;65:593-97.
21. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.