



Vitamin D ve Diabetes Mellitus

Vitamin D and Diabetes Mellitus

Özlem Turhan İyidir, Alev Eroğlu Altınova

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini eksikliği ile Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar da D vitamininin DM patogenezinde rolü olabileceği görüşünü desteklemiştir. Ayrıca D vitamini replasmanının uzun dönemde DM gelişme riskini azaltabileceği bildirilmektedir. D vitamini koruyucu etkilerini immün sistem ve kalsiyum metabolizması üzerinden gerçekleştirmektedir. Vitamin D'nin ayrıca beta hücreleri üzerine de direkt etkisi olabilir. Bu derlemede Vitamin D metabolizması, Tip 1 ve Tip 2 DM ile ilişkisi tartışılacaktır. *Türk Jem 2012; 16: 89-94*

Anahtar kelimeler: Vitamin D, diabetes mellitus, tip 1, tip 2, immün sistem, kalsiyum

Abstract

Recent epidemiological data have established a link between vitamin D deficiency and type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM). Experimental evidence also supported the idea that vitamin D may play a role in the pathogenesis of DM. Additionally, it has been reported that vitamin D supplementation may decrease the risk of developing DM in long term period. The protective effects of vitamin D are mediated through the immune system and calcium metabolism. Vitamin D may also have a direct effect on pancreatic beta cells. *Türk Jem 2012; 16: 89-94*

Key words: Vitamin D, diabetes mellitus, type 1, type 2, immune system, calcium

Giriş

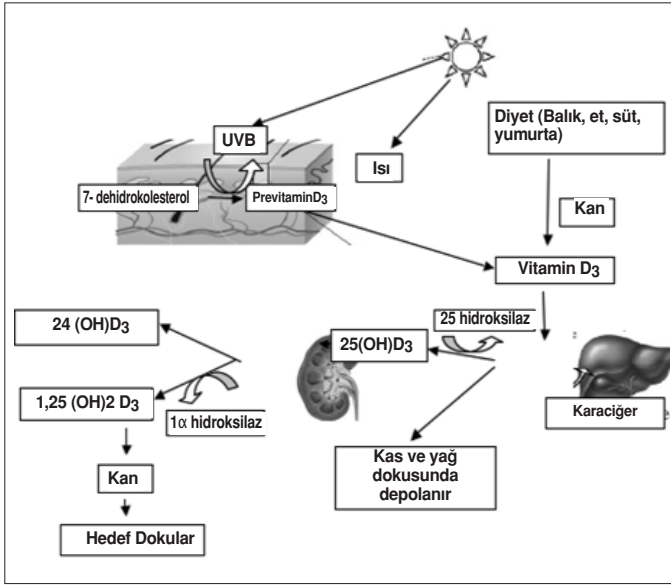
Son yıllarda Vitamin D reseptörünün ve Vitamin D'yi aktive eden enzimlerin kemik ve mineral metabolizması ile ilgili hücreler dışı hücrelerde de varlığının keşfi ile Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir. Vitamin D'nin klasik olmayan bu etkilerinin insan sağlığı için önemi ve Vitamin D eksikliğinin tüm dünyada yaygın olarak saptanması konuya olan ilgiyi arttırmıştır.

İlk defa 1645 ve 1650 yıllarında eksikliğinde rikets geliştiğinin keşfi ve 1930 yılında kimyasal yapısı tanımlandığından beri Vitamin D ile ilgili bildiklerimiz giderek artmaktadır. Günümüzde Vitamin D'nin aktif formunun klasik bir vitamin değil steroid bir hormon olduğu kabul edilmekle beraber 1920 yılında bir vitamin olarak adlandırılması tarihi bir kaza olarak değerlendirilmektedir.

Vitamin D; UV ışık etkisiyle, ciltte 7-dehidrokolesterolden sentezlenen bir sekosteroiddir. UV ışık yoğunluğu ise mevsim ve yükseklikten etkilenir (1). Güneş kremi ve örtünmenin 7-dehidrokolesterolden

Vitamin D'ye dönüşümünü engelledikleri bilinmektedir (2, 3). Vitamin D biyolojik olarak aktif formuna iki defa hidroksillenerek çevrilir. UV ışık etkisi ile 7-dehidrokolesterolden elde edilen Vitamin D₃ (kolekalsiferol) karaciğerde bir veya daha fazla sitokrom P450 enzimleri tarafından hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye çevrilir (4). Plazma 25(OH)D'nin yarı ömrü 1-2 haftadır ve düzeyi D vitamini deposunun miktarını yansıtır. 25(OH)D dolaşımdaki majör formdur ve D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP) tarafından böbreğe taşınır. Böbrek proksimal renal tübül hücrelerinde 1- α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi tarafından ikinci kez karboksillenir ve hedef dokularda bir çok biyolojik yanıttan sorumlu aktif form olan 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) elde edilir (5). Kalsitriol yine böbrekte bulunan ve P450 enzimi olan 25,24 hidroksilaz enzimi (CYP24) ile inaktif metabolitine çevrilir (Şekil 1) (6).

Diyetle alınan düşük kalsiyum ve fosfat 1- α -hidroksilaz enzim aktivitesini artırır. Hipokalsemiye sekonder artan parathormon (PTH) da bu enzimin transkripsiyonunu artırır (7).



Şekil 1. Vitamin D metabolizması, Palomer X, et al. (2008)'dan adapte edilmiştir (69)

Vitamin D etkisini bütün çekirdekli hücrelerde nükleer reseptör (VDR; vitamin D reseptörü) üzerinden gerçekleştirir. Bu reseptör en yoğun olarak barsak epitel hücrelerinde bulunur. Reseptörüne bağlanan Vitamin D nükleusa girer ve hedef genleri aktive veya inhibe eder (8). D vitamini ve metabolitleri dolaşımında DBP tarafından taşınır. 1,25(OH)2D3'ün yarı ömrü 10-20 saattir, 25(OH)D'nin yarı ömrü ise 15 gündür bu nedenle nütrisyonel Vitamin D durumunun değerlendirilmesi için kullanılır (4). 25(OH)D'nin düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml arasında olduğu durum ise D vitamini yetersizliği olarak değerlendirilir. D vitamininin potansiyel iskelet dışı faydaları için 0-1 yaş arasında 400 IU/gün, 1-18 yaş arasında 400-600 IU/gün ve 19-50 yaş arasında 600 IU/gün D vitamininin alınması önerilmektedir (9).

Yapılan hayvan çalışmalarında Vitamin D'den fakir diyet ile beslenen hayvanların diyetin 2. ayında pankreatik insülin sekresyonunda azalma ve bu deney hayvanlarında glukoz intoleransının geliştiğinin gösterilmiş olması Vitamin D'nin endokrin pankreas için gerekli olduğuna işaret etmiştir (10). Daha sonra VDR'nün pankreasta özellikle insülin sekrete eden beta hücrelerde gösterilmesi Vitamin D ve diyabet ilişkisini kuvvetlendirmiştir. Hipovitaminozis D tüm dünyada yaygındır, diyabetik hastalarda da D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur (11). Bazı gözlemsel çalışmalarda yeni tanı konulmuş tip 1 diyabetiklerde düşük D vitamini düzeyi saptanmıştır (12). Gazi Üniversitesi Endokrinoloji Bölümünde yapılan bir çalışmada ise Tip 2 diyabetik hastaların %39'unda Vitamin D eksikliği saptanmış, Vitamin D eksikliğinin özellikle kapalı giyim tarzı olan diyabetik kadınlarda daha belirgin olduğu görülmüştür (13).

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) ve Vitamin D

Epidemiyolojik çalışmalarda özellikle kuzey enlemlerde yaşayanlarda Tip 1 DM'un daha sık görülmesi ve Tip 1 DM'un mevsimsel özellik göstermesi, bu hastalığın patofizyolojisinde Vitamin D'nin olası rolünü

düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada, tüm dünyada 51 ülkede 1990-1994 yılları arasında 14 yaş altında Tip 1 DM insidansı araştırılmış ve UV-B ışını alan bölgelerde insidansın oldukça düşük olduğu görülmüştür, ayrıca UV-B ışınının ciltte 7 dehidrokolesterolü D Vitaminiine dönüştürdüğü ve otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (14).

Tip 1 DM patogenezinde genetik yatkınlık da önemlidir. 1- α -hidroksilaz ve VDR gen polimorfizmleri Tip 1 DM gelişiminde rol oynayabilir. 1- α -hidroksilaz gen polimorfizmi ile bu enzimin lokal ekspresyonu azalır, dolayısıyla aktif hormon düzeyleri düşer. VDR gen polimorfizmi ve Tip 1 DM ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı popülasyonlarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hindistan, Almanya, Japonya ve Tayvan'dan bildirilen çalışmaların meta analizinde VDR gen polimorfizmi ile DM arasında ilişki saptanırken (15, 16), Finlandiya, Portekiz ve İngiltere'deki çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (17, 18). Ülkemizde yapılan 90 Tip 1 DM hastasının VDR polimorfizmi açısından incelendiği çalışmada kontrol grubu ile hasta popülasyonu arasında polimorfizm açısından fark gösterilememiştir (19).

Vitamin D reseptörünün immün sistemde özellikle antijen sunan hücrelerde (makrofaj, dendritik hücre) ve aktive T lenfositlerde gösterilmiş olması D vitamininin immünmodülatuar etkisini ortaya koymuştur (20). Bu hücrelerde 25(OH) vitamin D'yi aktif forma çevirecek 1- α -hidroksilaz enziminin varlığı gösterilmiştir. Bu hücrelerde bulunan 1- α -hidroksilaz, böbrekte sentez edilenle aynı yapıya sahip olmakla beraber, enzimin regülasyonu böbrektekinden farklı olarak immün sinyallerle sağlanmaktadır (21). Dendritik hücreler özellikle CD4+ T lenfositlere antijen sunumunda önemli hücrelerdir. Yapılan birçok çalışmada 1,25(OH) Vitamin D'nin dendritik hücrelerin matürasyonunu inhibe ederek ve matür hücrelerin apoptozunu artırarak bu hücrelerin sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu şekilde 1,25(OH) vitamin D antijen sunumunu azaltmaktadır (22). T lenfositlerde de VDR mevcuttur ve T lenfositlerin aktivasyonu ile bu reseptörler de artmaktadır. Ancak 1,25(OH) Vitamin D'nin T lenfositler üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Th1 sitokinlerini azaltmakla beraber Th2 sitokinleri üzerine etkisi bilinmemektedir (23). Sonuç olarak; Vitamin D tolerojenik dendritik lenfositlerin sayısını arttırmaktadır, eksikliğinde ise bu hücrelerin sayısı azalmakta ve T lenfositlerin pankreas adacık hücrelerini hasarlamaları daha hızlı ve ağır olmaktadır.

Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmalarda Tip 1 DM tedavisinde ve önlenmesinde Vitamin D'nin olası rolü araştırılmıştır.

Hayvan Çalışmaları

Tip 1 DM için hayvan modeli olan NOD farelere yüksek doz aktif D vitamini verilmesinden sonra insülitis ve diyabet gelişimini azaldığı gözlenmiştir (24,25). D Vitamininin bu etkisini, adacık hücrelerinden kemokin salınımını azaltarak ve regülatuar T hücrelerin çoğalmasını stimüle ederek gerçekleştirdiği gösterilmiştir (26). Prediyabetik NOD farelerde de benzer etki görülmüş ve D vitamininin immünmodülatuar etkisiyle diyabet gelişiminin yavaşladığı sonucuna varılmıştır (27). Streptozotosin ile diyabet geliştirilmiş farelerde 1,25-(OH)2D3 kullanımı ile diyabet progresyonunun yavaşladığı

gösterilmiştir (28). Hayvan çalışmalarında beta hücre hasarını ve diyabeti engellemek için gereken 1,25 (OH)2D3 düzeyinin hiperkalsemik yan etkilerinin olduğu görülmüştür, bu nedenle immün sistem ve beta hücre üzerine etkili olabilecek non hiperkalsemik analoglara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (29).

İnsan Çalışmaları

Yapılan çalışmalarda Tip 1 DM'lu hastalarda düşük Vitamin D ve Vitamin D bağlayıcı protein (DBP) düzeyleri bildirilmiştir (30). Ayrıca Vitamin D eksikliğinin genç Tip 1 DM'lularda retinopati prevalansında artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (31). Yazarlar Vitamin D eksikliğinin inflammatuar ve anjiyojenik etkilerinin erken retinal vasküler hasara katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte geniş çaplı bir kohort çalışmasında mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile ciddi Vitamin D eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (32). Öte yandan aynı çalışmada ciddi vitamin D eksikliğinin Tip 1 DM'da mortalite artışı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Vitamin D replasmanı ile Tip 1 DM gelişiminin önlenmesi ile ilgili araştırmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda erken bebeklik döneminde Vitamin D replasmanının ileride Tip 1 DM gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (33). Bir vaka kontrol çalışmasında balık yağı replasmanı ile Tip 1 DM gelişim riski azalmıştır (34). Bir meta analizde süt çocukluğu döneminde Vitamin D alan çocuklarda Tip 1 DM gelişme riskinin almayanlara göre %29 azaldığı saptanmıştır, daha yüksek doz replasman alanlarda bu risk daha düşük bulunmuştur (35). Vitamin D replasmanının Tip 1 DM riskini azaltmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan prospektif bir çalışmada Vitamin D replasmanı ile Tip 1 DM gelişim riskinde azalma gösterilememiştir (36).

Gebelikte Vitamin D verilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Stene ve arkadaşlarının yaptığı pilot çalışmada gebelik sırasında balık yağı kullanımının bu annelerin çocuklarında Tip 1 DM riskinin azaldığı görülürken aynı ekibin yaptığı daha büyük bir vaka kontrol çalışmasında aynı sonuç elde edilememiştir (34,37).

Sonuç olarak Tip 1 DM gelişme riski olan bireylerde ve beta hücre hasarı başlayıp Tip 1 DM geliştikten sonra D Vitamini replasmanı yapılmasının etkinliği net olarak bilinmemektedir, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları birbirine uyumsuzdur.

Tip 2 DM ve Vitamin D

İnsülin duyarlılığında azalma, beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve sistemik inflamasyon glukoz intoleransı ve Tip 2 DM gelişmesine neden olmaktadır. Vitamin D'nin bu mekanizmaları etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur (38,39). Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da düşük Vitamin D düzeyi ile Tip 2 DM gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır. Pittas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM tanısını yeni almış 608 kadın hastanın Vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (40). Anderson ve arkadaşlarının 41504 hastanın kayıtlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada ise düşük

D Vitamini düzeylerinin kardiyometabolik olaylarla ilişkili olduğu ve tip 2 DM riskinin arttığı gösterilmiştir (41). Avustralya'da yapılan başka bir çalışmada ise başlangıçta diyabetik olmayan 5200 vaka 5 yıl izlenmiş ve diyabet gelişen 199 hastanın Vitamin D düzeyinin gelişmeyenlere göre düşük olduğu saptanmıştır (42). Bu bulguların tersine Norveç'de katılımcıların 11 yıl izlendiği bir çalışmada 25(OH)D3 düzeyleri ile Tip 2 DM arasında beden kitle indeksine göre düzeltme yapıldıktan sonra anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (43).

Tip 2 DM poligenik bir hastalıktır. DBP ve VDR polimorfizmlerinin bozulmuş glukoz toleransı ve obezite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

DBP (grup spesifik komponent protein, Gc) karaciğerde sentez edilir ve 4q12 kromozomda lokalizedir ve çok polimorfik bir proteindir. Gc1F, Gc1S, ve Gc2 en sık 3 allelidir. Japon popülasyonunda bu allelerin varyantlarının prediyabet ve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilirken, Amerika ve Avrupa orijinli popülasyonlarda bu ilişki saptanmamıştır (44,45).

VDR geni 12. kromozomda yer alır ve 11 exon içerir. En sık VDR polimorfizmleri Bsml, Apal ve Taql gibi restriksiyon fragmanlarında görülür (46). Apal polimorfizmi Tip 2 DM ile Bsml polimorfizmi ise insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (47). Genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada düşük fiziksel aktive ve Bsml polimorfizminin daha yüksek açlık kan glukozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dilmeç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Tip 2 DM ile VDR gen polimorfizmleri arasında ilişki gösterilememiştir (48). Farklı etnik popülasyonlarda yapılan çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar olduğu gibi bu polimorfizmlerle Tip 2 DM arasındaki patofizyolojik mekanizmalar da net değildir.

Vitaminin D'nin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu üzerine reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını etkileyerek indirekt etkileri olabileceği belirtilmektedir (49). Yapılan çalışmalarda adacık hücrelerinin 1,25(OH) Vitamin D3 ile stimülasyonu ile sitozolik kalsiyum düzeyinin arttığı ve intrasellüler kalsiyum düzeyinin artışı ile insülin sekresyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir (50,51). İnsülinin beta hücresinden ekzositozu kalsiyum bağımlıdır. Vitaminin D'nin diyetle alımındaki eksiklik sonucu ekstrasellüler ve intrasellüler kalsiyum dengesindeki bozukluğun insülin sekresyonunda değişikliğe yol açabileceği düşünülmektedir (52).

İnflamasyon beta hücre hasarı ve insülin direnci ile ilişkilidir. TNF- α , interlökin-6, C reaktif protein ve plazminojen aktivatör inhibitör gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin tip 2 diyabette arttığı gösterilmiştir. Bu belirteçler insülin sinyalizasyonunu etkileyerek insülin direncine neden olabilir (53). Vitamin D'nin interlökin-6 ve TNF- α düzeylerini, monosit-makrofajın T hücrelerine antijen sunumunu azalttığı, dendritik hücrelerin matürasyonunu engellediği ve lenfositler üzerinde antiproliferatif etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (20). Sonuçta Vitamin D'nin sistemik inflamasyonu, proinflammatuar sitokinlerin yapımını ve etkilerini değiştirerek insülin duyarlılığını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Tip 2 DM gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir. Obezite hipovitaminozis D ile ilişkili bulunmuştur (54,55). Yağ kütlesi ile serum 25(OH) Vitamin D arasında ters ilişki mevcuttur. Bu durum D vitaminin yağ dokusunda depolanması nedeniyle aktif haline

dönüşmemesiyle açıklanabilir. Ayrıca yağ dokusunda depolanan D Vitamini adipositlerde de intrasellüler kalsiyumu arttırarak lipogenezini indükleyebilir (56).

Tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransının önlenmesinde ve tedavisinde Vitamin D'nin yeri hayvan ve insan çalışmalarıyla ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Hayvan Çalışmaları

Deneysel hayvan modellerinde Vitamin D eksikliğinin insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu ve Vitamin D replasmanının insülin sekresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Obez Tip 2 DM için hayvan modeli olan ob/ob farelerde 1α -(OH)D₃ tedavisi ile hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hormonlara yağ dokusu yanıtlarında iyileşme gösterilmiştir (57). Diyete bağlı diyabet gelişen spontan hipertansif farelerde ve Wistar farelerde 1,25(OH) vitamin D₃ glukoz intoleransında düzelmeye yol açmıştır (58). Streptozotisin ile diyabet yapılmış farelerde balık karaciğeri ile beslenme sonucunda kan şekeri düzeylerinde, kardiyovasküler ve metabolik anormalliklerde iyileşme gösterilmiştir (59).

İnsan Çalışmaları

Pittra ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada diyabet öyküsü bulunmayan 83779 kadının 20 yıllık izlemi sonucunda; >800 IU/gün Vitamin D ve >1200 mg/gün kalsiyum alanların, <400 IU/gün Vitamin D ve <600 mg/gün kalsiyum alanlara göre diyabet insidanslarının daha düşük olduğu görülmüştür (60). Bununla birlikte sağlıklı postmenopozal 33951 kadının 7 yıl takip edildikleri başka bir çalışmada ise >400 IU/gün Vitamin D ve >1000 mg/gün kalsiyum kullanımı ile diyabet sıklığında azalma gösterilememiştir (61). Tip 2 DM riski taşıyan bireylerin dahil edildiği 3 çalışmada ise 16 hafta boyunca haftada iki gün 2000 IU Vitamin D₃ ve kalsiyum, 6 hafta boyunca on beş günde bir 120.000 IU Vitamin D₃ veya 3 yıl boyunca 700 IU/gün Vitamin D₃ ve 500 mg/gün kalsiyum alımı ile insülin duyarlılığında, insülin sekresyonunda iyileşme saptanmıştır (62-64). Tip 2 DM veya bozulmuş glukoz toleransı geliştikten sonra Vitamin D verilmesinin yararı yapılan bazı çalışmalarda gösterilememiştir. Asya kökenli 28 tip 2 diyabetik kadın hastada 4 haftalık Vitamin D replasmanı ile insülin sekresyonu, insülin sensitivitesi ve glukoz intoleransında düzelmeye görülmemiştir (65). 1,25(OH) Vitamin D'nin 4 gün 1 mcg/gün dozunda verildiği bir çalışmada replasman ile diyabetik hastaların glisemi düzeylerinde düzelmeye görülmemiştir (66). Bunun tersine Vitamin D tedavisi ile glukoz homeostazında ve insülin direncinde düzelmeye sağlandığını gösterir çalışmalar da mevcuttur, örneğin Tip 2 diyabetik 17 hastaya bir ay boyunca günlük 1332 IU kolekalsiferol verilmesi ile birinci faz insülin yanıtında artma ve insülin direncinde düzelmeye saptanmıştır (67). Başka bir çalışmada ise Vitamin D açısından zenginleştirilmiş yoğurt verilen 90 tip 2 DM'lu hastanın glisemi düzeylerinde iyileşme gösterilmiştir (68).

Tip 2 DM, mortalite ve Vitamin D ilişkisi ile ilgili olarak, 2010 yılında yapılan gözlemsel bir çalışmada, ciddi Vitamin D eksikliğinin tüm sebeplere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ile anlamlı

bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (11). Bu ilişkinin mikroalbüminüri ve konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Öte yandan aynı yıl yapılan bir metaanalizde, Vitamin D'nin Tip 2 DM'lu hastalardaki kardiyometabolik etkilerinin net olmadığı, Vitamin D replasmanının verilen dozlarda yararlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır (69).

Sonuç olarak hem insan hem hayvan çalışmaları Vitamin D eksikliği ile Tip 1 ve Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi kuvvetle desteklemektedir. Bununla birlikte Vitamin D replasmanı ile ilgili çalışmalar özellikle Tip 2 DM'da şu an için net bulgular ortaya koyamamaktadır. Hasta sayılarının az olması, tedavinin başlangıç zamanı veya süresi buna katkıda bulunabilir. Bu nedenle Vitamin D'nin uzun vadedeki rolü ile ilgili olarak her 2 tip diyabette daha uzun süreli ve daha çok katılımlı geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Christakos S, Ajilbade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:243-53.
2. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-8.
3. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, et al. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D₃. *1992;75:1099-103.*
4. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 2008;66(Suppl 2):73-87.
5. Bouvard B, Annweiler C, Sallé A, et al. Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine* 2011;78:10-6.
6. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-97.
7. Perwad F, Portale AA. Vitamin D metabolism in the kidney: regulation by phosphorus and fibroblast growth factor 23. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:17-24.
8. Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med* 2011;11:325-35.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
10. 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.
11. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, et al. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-43.
12. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:106-20.
13. Altinova AE, Aktürk M, Törüner F et al. Tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve CRP, fibrinojen, glisemik kontrol ve insülin direnci ile ilişkisi. *Gazi Tıp Dergisi.* 2010;21:117-20.
14. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004;229:1136-42.
15. Chang TJ, Lei HH, Yeh J, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:575-80.
16. Guo SW, Magnuson VL, Schiller JJ, et al. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. *Am J Epidemiol* 2006; 164:711-24.
17. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371:1-12.
18. Lemos MC, Fagulha A, Coutinho E, et al. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Portuguese population. *Hum Immunol* 2008;69:134-8.

19. Kocabaş A, Karagüzel G, İmir N, Yavuzer U, Akçurin S. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to disease and bone mineral density in Turkish patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:1289-97.
20. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
21. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:441-50.
22. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev* 2011;10:733-43.
23. Cantorna MT. Why do T cells express the vitamin D receptor? *Ann N Y Acad Sci* 2011;1217:77-82.
24. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1992;41:1491-5.
25. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994;37:552-8.
26. Gregori S, Giarratana N, Smirolto S, Uskokovic M, Adorini L. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;51:1367-74.
27. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology* 2005;146:1956-64.
28. Del Pino-Montes J, Benito GE, Fernández-Salazar MP, et al. Calcitriol improves streptozotocin-induced diabetes and recovers bone mineral density in diabetic rats. *Calcif Tissue Int* 2004;75:526-32.
29. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:106-20.
30. Littorin B, Blom P, Schölin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49:2847-52.
31. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1400-2.
32. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1081-5.
33. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
34. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-34.
35. Zippiti CS, Akobeng AK. V Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
36. Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2011;54:2779-88.
37. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000;43:1093-8.
38. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-94.
39. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700.
40. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. P Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;33:2021-3.
41. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106:963-8.
42. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011;34:1133-8.
43. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010;27:1107-15.
44. Klupa T, Malecki M, Hanna L, et al. Amino acid variants of the vitamin D-binding protein and risk of diabetes in white Americans of European origin. *Eur J Endocrinol* 1999;141:490-3.
45. Hirai M, Suzuki S, Hinokio Y, et al. Variations in vitamin D-binding protein (group-specific component protein) are associated with fasting plasma insulin levels in Japanese with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1951-3.
46. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:187-93.
47. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338:143-56.
48. Dilmeç F, Uzer E, Akkafa F, Kose E, van Kuilenburg AB. Detection of VDR gene Apal and TaqI polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus using PCR-RFLP method in a Turkish population. *J Diabetes Complications* 2010;24:186-91.
49. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009;22:82-92.
50. Billalud BJ, Delbancut AP, Sutter BC, Faure AG. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D3-deficient rats. *Steroids* 1993;58:335-41.
51. Billalud BJ, Faure AG, Sutter BC. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on isolated islets from vitamin D3-deprived rats. *Am J Physiol* 1990;258:643-8.
52. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247-57.
53. Sjöholm A, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:4-10.
54. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008;57:183-91.
55. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
56. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:387-96.
57. Kawashima H, Castro A. Effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on the glucose and calcium metabolism in genetic obese mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1981;33:155-61.
58. de Souza Santos R, Vianna LM. Effect of cholecalciferol supplementation on blood glucose in an experimental model of type 2 diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats. *Clin Chim Acta* 2005;358:146-50.
59. Ceylan-Isik A, Hünkar T, Aşan E, et al. Cod liver oil supplementation improves cardiovascular and metabolic abnormalities in streptozotocin diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 1629-41.
60. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
61. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31:701-7.
62. Nagpal J, Pande JN, Bhartiya A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009;26:19-27.

63. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;94:486-94.
64. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980-6.
65. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, et al. Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010;16:600-8.
66. Orwoll E, Riddle M, Prince M. E Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1083-7.
67. 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.
68. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:764-71.
69. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.