

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ PREVALANSI VE CRP, FİBRİNOJEN, GLİSEMİK KONTROL VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

¹Alev Eroğlu Altınova, ¹Müjde Aktürk, ¹Fusun Törüner, ²Meral Kaya, ³Neslihan Bukan, ¹İlhan Yetkin, ¹Nuri Çakır, ¹Metin Arslan

ÖZ:

Amaç: Tip 2 diyabetli hastalarda serum 25-hidroksivitamin D eksikliği prevalansını ve D vitamini eksikliğinin hassas CRP, fibrinojen, lipid ve lipoprotein düzeyleri, glisemik kontrol ve insülin direncine etkisini incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Toplam 132 hasta (79 kadın, 53 erkek) çalışmaya alındı.

Bulgular: Hastaların %37,9'unda (kadınlarda %53,2, erkeklerde %15,1) D vitamini eksikliği saptandı. Obez ve kapalı giyim tarzı olan kadın hastaların %71,9'unda D vitamini eksikliği saptandı. D vitamini eksikliği olan kadın hastaların olmayanlara göre VKİ ve PTH düzeyleri yüksek; apolipoprotein A ve HDL kolesterol düzeyleri düşük bulundu. CRP, fibrinojen, kan şekeri, HbA1c düzeyleri ve HOMA-IR farklı değildi. D vitamini eksikliği olan erkek hastalarda olmayanlara göre bakılan parametreler açısından farklılık saptanmadı. Tüm grupta, D vitamini ile VKİ, HOMA-IR, PTH ve ALP ile negatif; kreatinin ile pozitif ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu, bu oranın obez ve kapalı giyim tarzı olan kadınlarda daha belirgin olduğu görüldü. D vitamini düzeyi insülin direnci ile ilişkili bulunurken; D vitamini eksikliğinin CRP, fibrinojen ve glisemik kontrol üzerine bir etkisi saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabet, D Vitamini, Glisemik Kontrol, İnsülin Direnci, CRP, Fibrinojen

THE PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY AND ITS RELATIONSHIP WITH CRP, FIBRINOGEN, GLYCEMIC CONTROL AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

ABSTRACT:

Aim: We aimed to investigate the prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency and the effect of vitamin D deficiency on sensitive C-reactive protein (CRP), fibrinogen, lipid, lipoprotein levels, glycemic control and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Methods: A total of 132 patients (79 women and 53 men) were enrolled the study.

Results: Vitamin D deficiency was found in 37.9% of the patients (53.2% in women and 15.1% in men). The frequency of vitamin D deficiency in obese female patients wearing covered dress was 71.9%. Female patients who are vitamin D deficient had increased BMI, PTH and decreased apolipoprotein A and HDL cholesterol levels compared to vitamin D sufficient female patients. But CRP, fibrinogen, blood glucose, HbA1c levels and HOMA-IR were not different in these two groups. The measured parameters were comparable between male patients with and without vitamin D deficiency. In whole group, vitamin D correlated negatively with BMI, HOMA-IR, PTH, ALP and positively with creatinine.

Conclusion: In our study, we observed increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with type 2 DM, especially in obese female patients wearing covered dress. While there was an association between vitamin D and insulin resistance, there was no effect of vitamin D deficiency on CRP, fibrinogen and glycemic control.

Key Words: Type 2 Diabetes, Vitamin D, Glycemic Control, Insulin Resistance, CRP, Fibrinogen

GİRİŞ

Yapılan çalışmalarda D vitamininin pankreas hücre disfonksiyonuyla ilişkili olduğu bildirilmektedir^{1,2}. Bunun yanında hem sağlıklı popülasyonda hem de tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğinin artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu yönünde yayınlar rapor edilmiştir^{3,4}. D vitamini eksikliği olan tip 2 diyabetli hastalarda bazı ateroskleroz belirteçlerinin yüksek olduğu ve karotis intima media kalınlığının arttığı saptanmıştır⁵. Ayrıca, tip 2 diyabetli hastalarda ciddi D vitamini eksikliğinin konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁶. Son yıllarda D vitamini eksikliği ve tip 2 diyabet ilişkisi üzerinde çok durulmaktadır. Buna rağmen tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğinin incelendiği çalışmalar çok yeterli değildir.

Çalışmamızda tip 2 diyabetli hastalarda serum 25-hidroksi (OH) vitamin D düzeylerini incelemeyi ve D vitamini eksikliği sıklığını hesaplamayı amaçladık. Ayrıca D vitamini eksikliği saptanan hastalarda eksiklik olmayanlara göre hassas CRP, fibrinojen, lipid ve lipoprotein düzeyleri, glisemik kontrol ve insülin direnci açısından fark olup olmadığını inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Toplam 132 hasta çalışmaya alındı. 79'u kadın, 53'ü erkekti. Vitamin D düzeyinin mevsimlerden etkilendiği bilindiği için kan örnekleri Ocak-Şubat-Mart aylarında alındı. Karaciğer hastalığı, akut enfeksiyon, hipotirodizm, hiperparatiroidi, kronik böbrek hastalığı ve vitamin D düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Serum kreatinin düzeyi 2,0 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Gazi Üniversitesi etik kurulu tarafından onay alındı.

Hastaların fizik muayeneleri yapılarak vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²) hesaplandı. Tüm hastalarda en az 8 saat açlık sonrası 25-(OH) vitamin D, açlık kan şekeri, HbA1c, kreatinin, alkalin fosfataz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A, apolipoprotein B, lipoprotein (a), parathormon (PTH), insülin, duyarlı CRP, fibrinojen düzeyleri ve tokluk kan şekeri ölçüldü. 25-(OH) vitamin D düzeyi HPLC yöntemi ile ölçüldü. Açlık ve tokluk kan şekeri enzimatik yöntemle, HbA1c HPLC-UV dedektör ile ölçüldü. Lipid düzeyleri Abbott-Aeroset otoanalizör kullanılarak orijinal kitleri ile ölçüldü. LDL kolesterol Friedewald formülü ile hesaplandı. PTH ve insülin kemiluminesan yöntem ile ölçüldü. CRP düzeyi nefelometrik metod kullanılarak Beckman Image Immunochemistry sistem ile ölçüldü. Fibrinojen Sismax 7000 otoanalizör cihazında clauss yöntemi ile ölçüldü.

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD

İnsülin direnci HOMA-IR formülüyle [glukoz (mmol/l) × insülin (µIU/ml) / 22.5] insülin tedavisi almamayan hastalarda hesaplandı. 25-(OH) vitamin D için yetmezlik sınırı < 25 nmol/l (10 ng/ml) olarak alındı⁷.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11 paket program ile yapıldı. Gruplar arası farklılığı ölçmek için Mann-Whitney U veya Student-t test kullanıldı. Spearman korelasyon analizi uygulandı. VKİ'ne göre düzeltme yapmak için kovaryans analizi uygulandı. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama D vitamini düzeyleri kadınlarda 28,1 ± 16,3 nmol/l, erkeklerde 40,0 ± 15,0 nmol/l olarak anlamlı şekilde farklı bulundu (p < 0,05). Toplam 50 hastada (% 37,9) D vitamini eksikliği saptandı. Kadınların 42 (% 53,2)'sinde ve erkeklerin 8 (% 15,1)'inde D vitamini eksikliği saptandı. Kapalı giyim tarzı olan kadınların D vitamini düzeyleri olmayanlara göre anlamlı olarak düşüktü (24,9 ± 14,0 ve 33,7 ± 18,8 nmol/l, p < 0,05). Kapalı giyim tarzı olan hastaların 31 (% 62)'inde, olmayanların 11 (% 37,9)'inde D vitamini eksikliği saptandı. Obez ve kapalı giyim tarzı olan 32 kadın hastanın 23 (% 71,9)'ünde D vitamini eksikliği saptandı.

D vitamini eksikliği olan kadın hastaların olmayanlara göre VKİ'leri, PTH düzeyleri yüksek, apolipoprotein A ve HDL kolesterol düzeyleri düşük saptandı (Tablo 1). Serum CRP, fibrinojen, açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c düzeyleri ve HOMA-IR açısından 2 grup arasında farklılık saptanmadı (p > 0,05). D vitamini eksikliği olan erkek hastalarda olmayanlara göre bakılan parametreler açısından farklılık saptanmadı (p > 0,05). VKİ açısından düzeltme yapıldığında sonuçlarda değişiklik saptanmadı.

Tüm grup dikkate alındığında, D vitamini ile VKİ, HOMA-IR, PTH ve alkalen fosfataz ile negatif; kreatinin ile pozitif yönde ilişki saptandı (p < 0,05). Cinsiyet, VKİ, kreatinin, PTH, alkalen fosfataz ve HOMA-IR'nin alındığı regresyon analizinde vitamin D düzeyi cinsiyet ve PTH ile korele bulundu (r² = 21,6, p < 0,001).

Tablo 1. D vitamini eksikliği olan ve olmayan kadın hastalarda bakılan parametrelerin karşılaştırılması

	D vitamini eksikliği olan hastalar	D vitamini eksikliği olmayan hastalar	P değeri
N	42	37	
VKİ (kg/m ²)	34,1 ± 6,8	30,7 ± 4,6	p < 0,01
Yaş (yıl)	57,0 ± 10,1	57,8 ± 9,8	p > 0,05
DM süresi (yıl)	8,4 ± 6,9	8,9 ± 6,9	p > 0,05
AKŞ (mg/dl)	166,0 ± 61,8	164,3 ± 67,1	p > 0,05
TKŞ (mg/dl)	257,0 ± 100,9	250,8 ± 119,0	p > 0,05
HbA1c (%)	7,2 ± 1,7	7,1 ± 1,7	p > 0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	p > 0,05
PTH (pg/ml)	87,5 ± 57,8	57,2 ± 26,5	p < 0,001
T.Kolesterol (mg/dl)	195,0 ± 44,8	192,8 ± 40,0	p > 0,05
LDL-Kolesterol (mg/dl)	113,5 ± 34,6	110,2 ± 29,6	p > 0,05
HDL-Kolesterol (mg/dl)	50,8 ± 11,2	51,1 ± 10,5	p < 0,01
Trigliserid (mg/dl)	153,8 ± 71,9	155,7 ± 90,5	p > 0,05
Apo A (mg/dl)	150,7 ± 31,0	154,7 ± 23,0	p < 0,05
Apo B (mg/dl)	100,4 ± 25,3	99,4 ± 27,2	p > 0,05
Lp (a) (mg/dl)	14,7 ± 10,6	13,7 ± 7,8	p > 0,05
HOMA-IR	4,5 ± 2,6	5,9 ± 9,3	p > 0,05
Fibrinojen (mg/dl)	363,5 ± 75,2	355,7 ± 76,4	p > 0,05
CRP (mg/dl)	14,7 ± 10,6	13,7 ± 7,8	p > 0,05

TARTIŞMA

Tip 2 diyabetli hastalarımızda % 37,9 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır. Eksikliğin en çok kadınlarda, özellikle de kapalı giyim tarzı olan kadınlarda fazla oranda olduğu görülmüştür. Çalışmamızda vitamin D için yetmezlik sınırı < 25 nmol/l (10 ng/ml) olarak alınmıştır⁷. Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği için alınan sınırların farklı olduğu görülmektedir. İtalya'da yapılmış bir çalışmada, vitamin D sınırı ≤ 37,5 nmol/l (15 ng/ml) olarak alındığında, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı % 34 olarak bildirilmiştir⁵. Yine aynı ülkeden bir başka çalışmada sınır < 20 ng/ml (≈50 nmol/l) alındığında oran % 60,8 bulunmuştur⁴. Aynı sınırı alan diğer çalışmalarda da oran Japonya'da⁸ % 70,6 ve Amerika'da⁹ % 63,5 ve İngiltere'deki güney Asyalılar arasında yapılan bir çalışmada¹⁰ % 83 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, D vitamini sınırı < 5 ng/ml alındığında ise kadın tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı % 39 olarak rapor edilmiştir¹¹. Her çalışmada farklı sınırlar alınmış olup farklı sonuçlar elde edilse de, tip 2 diyabetli hastalardaki D vitamini eksikliğinin artmış prevalansı, bu hastalarda D vitamini düzeylerinin incelenmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır¹². Ayrıca 10 yıllık takipli prospektif bir çalışmada, 25-OH vitamini D düzeyleriyle insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir¹³. Çalışmamızda bu sonuçla uyumlu olarak tüm grupta ve insülin tedavisi almayan hastalar seçilerek yapılan analizde D vitamini ile HOMA-IR arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptadık. Bu bulgu tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini düzeyi azaldıkça insülin direncinin arttığını desteklemektedir.

Targher ve ark.⁵ D vitamini eksikliği olan diyabetli hastaların HbA1c, CRP ve fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan hastaların glisemik kontrol parametreleri, CRP ve fibrinojen düzeyleri farklı bulunmamıştır. Bununla uyumlu olarak önceki bir çalışmada D vitamini ile HbA1c ve CRP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır¹⁴. Ayrıca yapılan çok yeni bir çalışmada yüksek doz D vitamini tedavisinin glisemik kontrol üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır¹⁵. Sonuç olarak, tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini ve glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymak için ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezitenin D vitamini düzeylerine etkisi olabilir. Bu konuda yapılan önceki çalışmalarda, VKİ ≥ 30 olan bireylerin düşük vitamin D düzeylerine sahip oldukları ve D vitamini biyoyararlanımının bu bireylerde düştüğü bildirilmiştir¹⁶. Ayrıca vücut yağı arttıkça D vitamini düzeyinin düştüğü de önceki yıllarda saptanmıştır¹⁷. Bizim çalışmamızda 2 grup arasında VKİ açısından fark olmasının sonuçlarımızı etkileyebileceği düşünülebilir. Bu nedenle D vitamini eksikliği olan ve olmayan grupları VKİ'ni kontrol ederek istatistiksel olarak tekrar inceledik; fakat sonuçlarda bir değişiklik saptamadık.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan kadın hastaların HDL kolesterol düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğunu gözlemledik. Literatürde de bu konuyla ilgili olarak, postmenopozal kadınlarda, düşük D vitamini düzeylerinin düşük HDL kolesterol ile ilişkili olduğu ve vitamin D arttıkça büyük HDL partiküllerinin arttığı bildirilmiştir¹⁸. Bu nedenle, tip 2 diyabetli hastalarda D vitamininin HDL kolesterol ile ilişkisi yönüyle de ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilir.

Vitamin D düzeyinin mevsimsel değişikliklerden etkilendiği gösterilmiştir¹⁹. Ayrıca fizik aktivitenin D vitamini düzeyleriyle ilişkili olduğu ve düşük fizik aktivitede en düşük D vitamini değerleri gözlemlendiği geniş çaplı bir çalışmada bildirilmiştir²⁰. Bu nedenle düzenli egzersizin ve güneşten yeterince yararlanılmasının D vitamini eksikliğini önlemede temel prensipler olduklarını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği sıklığının yüksek olduğu, bu oranın obez ve kapalı giyim tarzı olan kadınlarda daha belirgin olduğu görüldü. D vitamini düzeyi insülin direnci ile ilişkili bulunurken, D vitamini eksikliğinin CRP, fibrinojen ve glisemik kontrol üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı.

Yazışma Adresi: Alev Eroğlu ALTINOVA

Ahmet Taner Kışlalı Mah. Park

Cad. Rönesans evleri A Blok

Kat:1 No:5 Çayyolu/Ankara

Tel: 0312.2025829

E-mail: alevaltinova@yahoo.com

KAYNAKLAR

- 1) Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A ve arkadaşları. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247-1257.
- 2) Chiu KC, Chu A, Go VL ve arkadaşları. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-825.
- 3) Kendrick J, Targher G, Smits G ve arkadaşları. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205:255-260.
- 4) Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V ve arkadaşları. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29:722-724.
- 5) Targher G, Bertolini L, Padovani R ve arkadaşları. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:593-597.
- 6) Joergensen C, Gall MA, Schmedes A ve arkadaşları. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:2238-2243.
- 7) Kull M Jr, Kallikorm R, Tamm A ve arkadaşları. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health*. 2009; 9:22.
- 8) Suzuki A, Kotake M, Ono Y ve arkadaşları. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J* 2006; 53:503-510.
- 9) Di Cesar DJ, Ploutz-Snyder R, Weinstock RS ve arkadaşları. Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:174.
- 10) Tahrani AA, Ball A, Shepherd L ve arkadaşları. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Int J Clin Pract* 2010; 64:351-355.
- 11) Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001; 24:1496.
- 12) Pittas AG, Lau J, Hu FB ve arkadaşları. The role of vitamin d and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2017-2029.
- 13) Forouhi NG, Luan J, Cooper A ve arkadaşları. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008; 57:2619-2625.

14. Luo C, Wong J, Brown M ve arkadaşları. Hypovitaminosis D in Chinese type 2 diabetes: lack of impact on clinical metabolic status and biomarkers of cellular inflammation. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6:194-199.
15. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M ve arkadaşları. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010; 53:2112-2119.
16. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC ve arkadaşları. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-693.
17. Arunabh S, Pollack S, Yeh J ve arkadaşları. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:157-161.
18. Kazlauskaitė R, Powell LH, Mandapakala C ve arkadaşları. Vitamin D is associated with atheroprotective high-density lipoprotein profile in postmenopausal women. *J Clin Lipidol* 2010; 4:113-119.
19. Ramakrishnan S, Bhansali A, Bhadada SK ve arkadaşları. Vitamin D Status and its Seasonal Variability in young Healthy Adults in an Asian Indian Urban Population. *Endocr Pract* 2010; 14:1-26.
20. Scragg R, Camargo CA Jr. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2008; 168:577-586.