

DİYABET VE VİTAMİN D



Dr Dilek Yavuz
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı



Vitamin D nin Öyküsü

anti-rachitic
factor
raşitizm



Adolf Windaus
nobel
kimya ödülü

Böbrekte
kalsitirol oluşumu

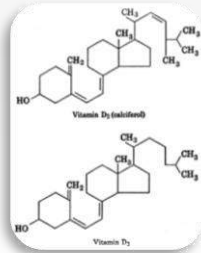
Vitamin D
sekosterol
bir hormondur

1822 1922 1928 1970 1984 2000

McCollum
- Davis

Vitamin D izolasyonu

Vitamin D :Sterol



Vitamin D
immün modülatör
etkisi

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

Nedenler

İlaçlar

Steroid
Rifampin

Güneş kremi
Kış mevsimi
yükseklik

Karaciğer Yetmezliği

Renal Yetmezlik

Nefrotik Sendrom

Obezite

Malabsorpsiyon

Chron, çöliak
Whipple
Ksitik fibroz

Sonuçlar

Şizofreni- depresyon

İnfeksiyon

Astım

Otoimmün hastalıklar

Tip 1 Diyabet

Multipl skleroz
Romatoid artrit

Kanser

Meme, Kolon
Prostat, pankreas

Osteoartrit

Osteoporoz

Osteomalazi

Tip 2 Diyabet

Kas güçsüzlüğü

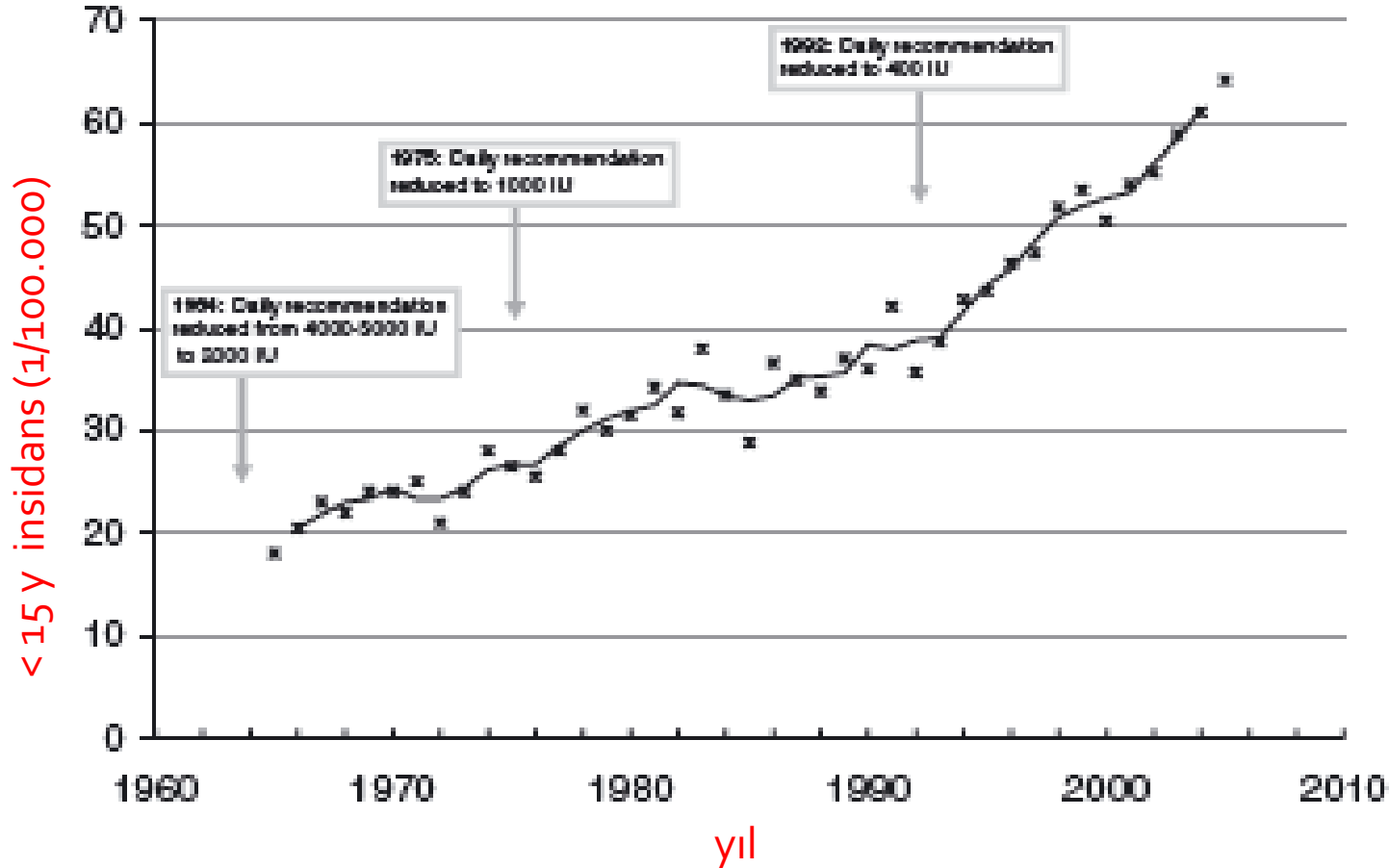
Kas ağrıları



Vitamin D Reseptörlerinin dokulardaki dağılımı

Sistem	Doku
Immun	timus kemikiliği, makrofaj, <u>B hücre</u> , <u>T hücre</u>
Gastrointestinal	Esofagus, mide, ince bağırsak, kolon, rektum
Kardiyovasküler	<u>Endotel</u> , <u>düz kas</u> , miyosit
Solunum	alveolar hücre
Hepatik	karaciğer parankim hücresi
Renal	Proksimal, distal tubul, toplayıcı kanal
Endokrin	Paratiroid, tiroid, <u>beta hücre</u>
Ekzokrin	Parotid bez, sebace bezler
MSS	<u>beyin nöronları</u> , astrosit, mikroglia
Epidermis	Cilt, meme, kıl kökü
Kas-iskelet	Osteoblast, osteosit, kondrosit, çizgili kas
Bağ dokusu	Fibroblast, stroma
Ürogenital	Testis, ovar, plasenta, uterus, endometrium, yolk sak

Finlandiyada değişen vitamin D replasman dozları ve tip 1 diyabet prevalansı



Tip 1 diyabet insidansı: vitamin D dozu

2000 IU D vitamini alan
yenidoğanda
Tip 1 diyabet riski %80
azalmıştır

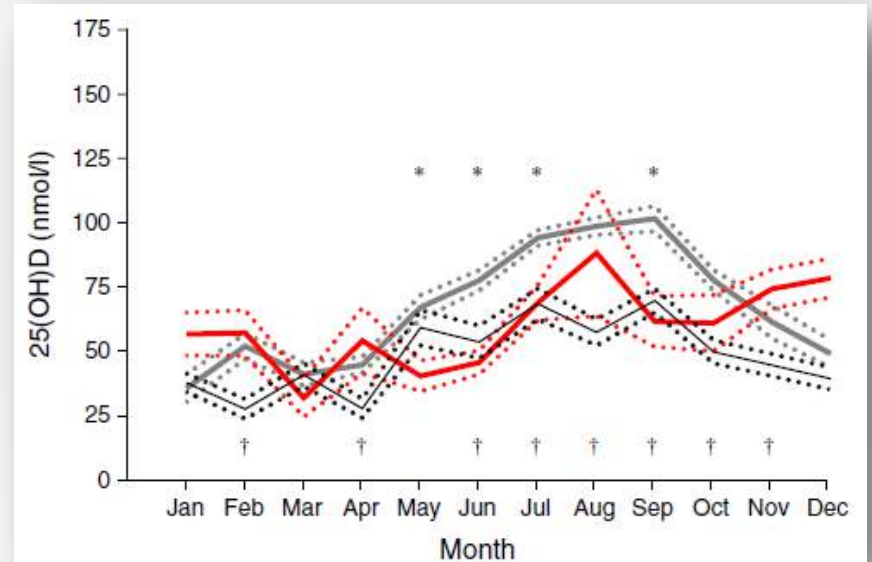
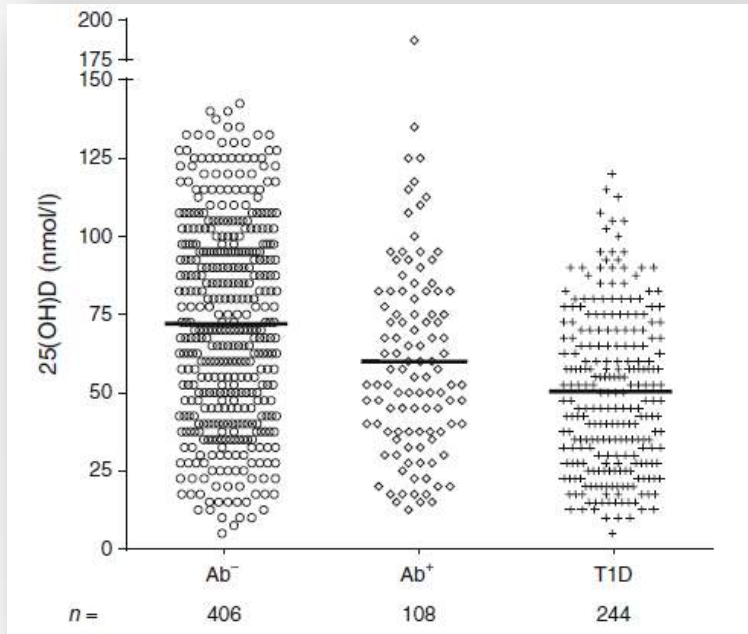
	Cases	Incidence /100,000 years at risk	Crude RR (95% CI)	Adjusted [*] RR (95% CI)
Dose of Vitamin D[†]				
Low	2	96	1 (reference)	1 (reference)
Recommended	63	24	0.20 (0.05-0.84)	0.21 (0.05-0.88)
High	2	15	0.14 (0.02-0.97)	0.14 (0.02-1.01)

* Adjusted for neonatal, social and anthropometric factors.

† Dose has been presented for infants receiving vitamin D regularly

Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression

Jennifer Raab • Eleni Z. Giannopoulou • Simone Schneider • Katharina Warncke • Miriam Krasmann • Christiane Winkler • Anette-Gabriele Ziegler



- Adacık hücre antikoru pozitif olan çocuklarda D vitamini eksikliği daha sıktır
- Ancak tip 1 DM gelişimi ile ilişki bulunmamıştır

Vitamin D - Tip 1 diyabet : immün cevap düzenlemesi

Beta hücresi:

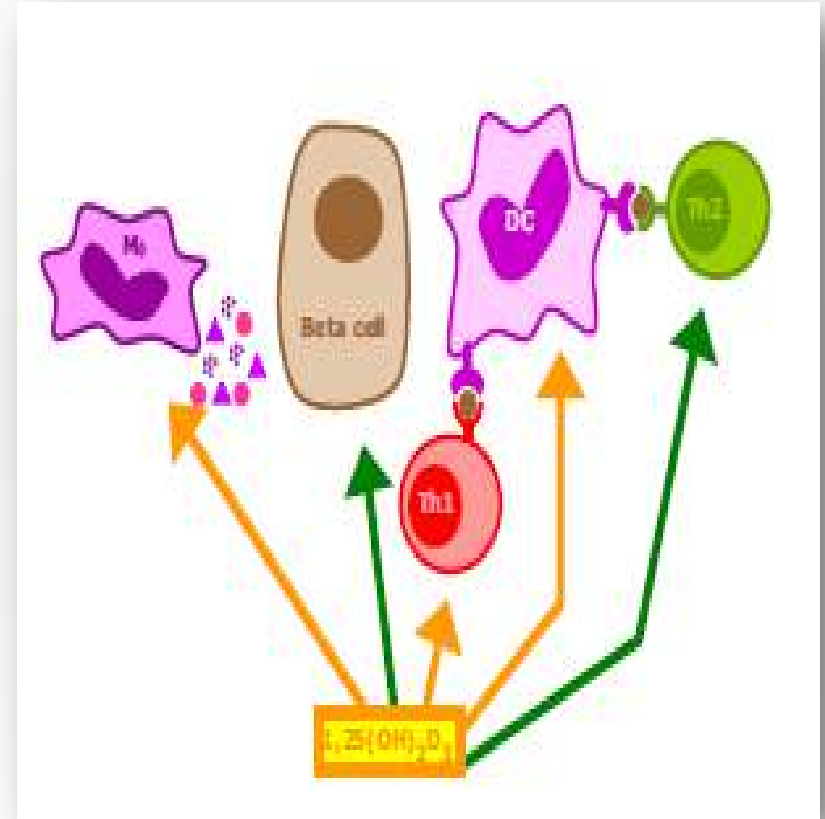
- insülin sentez ve sekresyonu
- sitokinlere karşı koruma

Dentritik hücre:

- antijen prezentasyon
- dawnregülasyonu

T hücre:

- gelişimini engellenmesi
- Th2 ve makroaj gelişimi lehinde balans



DC: dentritik hücre, Th2:T helper 2,
Mo: Makrofaj

Vitamin D ve Tip 2 Diyabet

Kış mevsiminde glukoz düzeyleri kötüleşmektedir

Diabet ve Vitamin D

25 OH Vitamin D düzeyi –diyabet varlığı

Liu et al. Women's health study 2005

Pittas et al Nurses health study 2006

Knekt et al. Mini finland health survey 2008

Kirii et al. Japan public health center based prospective study 2009

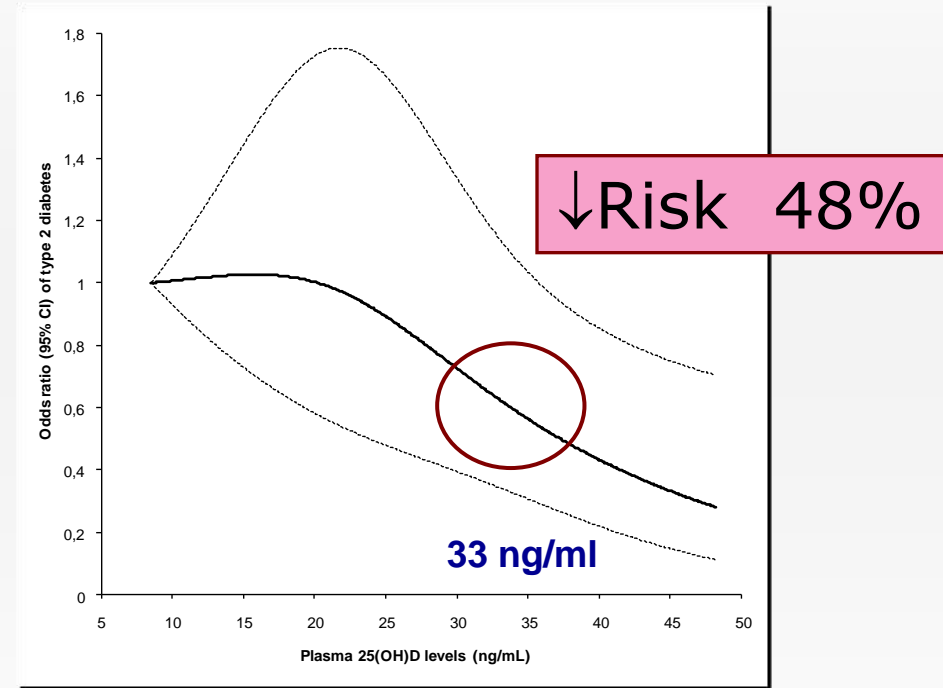
Liu et al. Framingham offspring study 2010

Pittas et al nurses health study 2010

Anderson et al. Intermountain healthcare system 2010

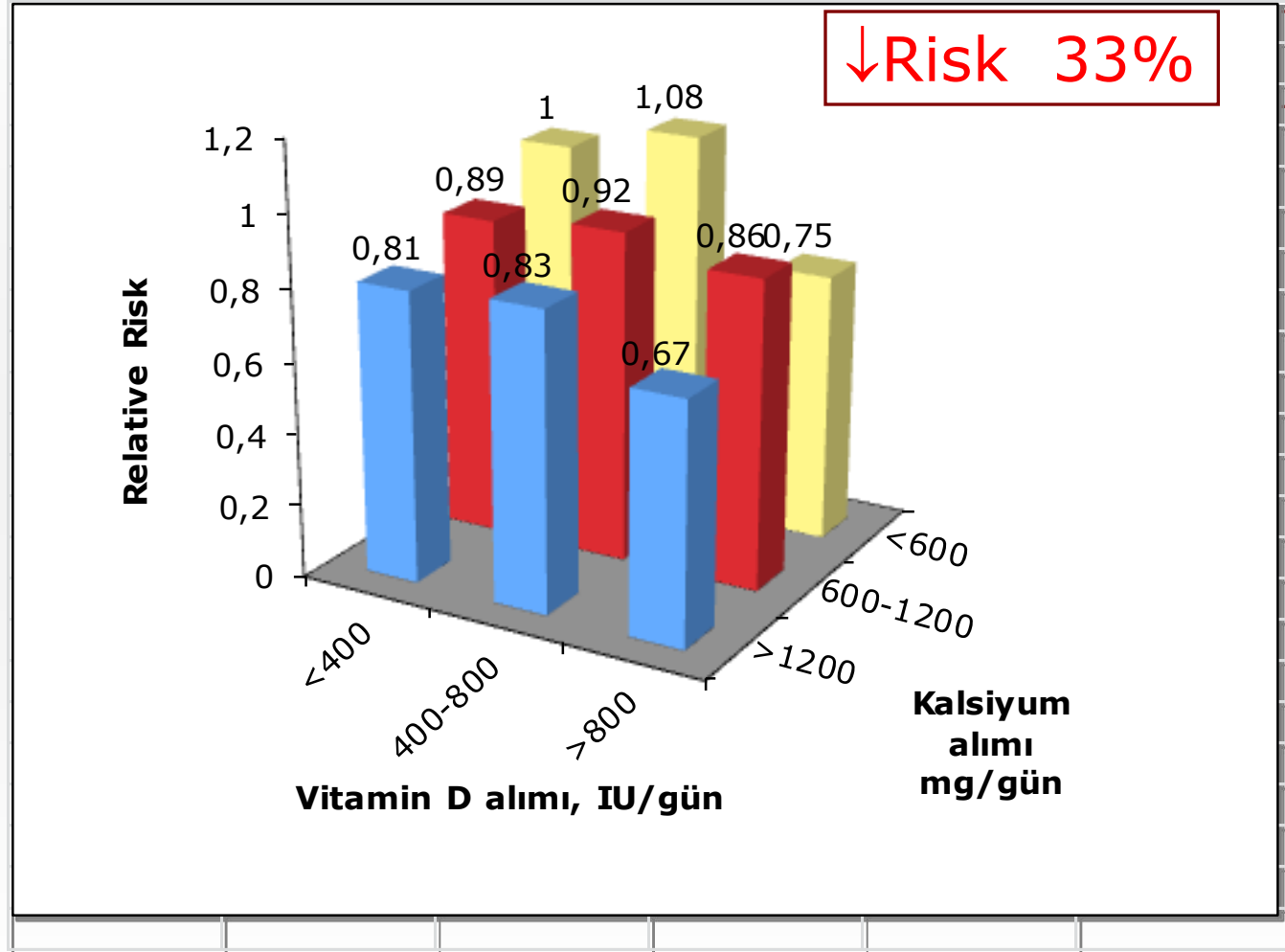
Kadınlarda 25(OH)D düzeyleri ve tip 2 diyabet gelişimi

- Nurses' Health Study
- 608 kadın , yeni tanı diyabet
- 559 kontrol



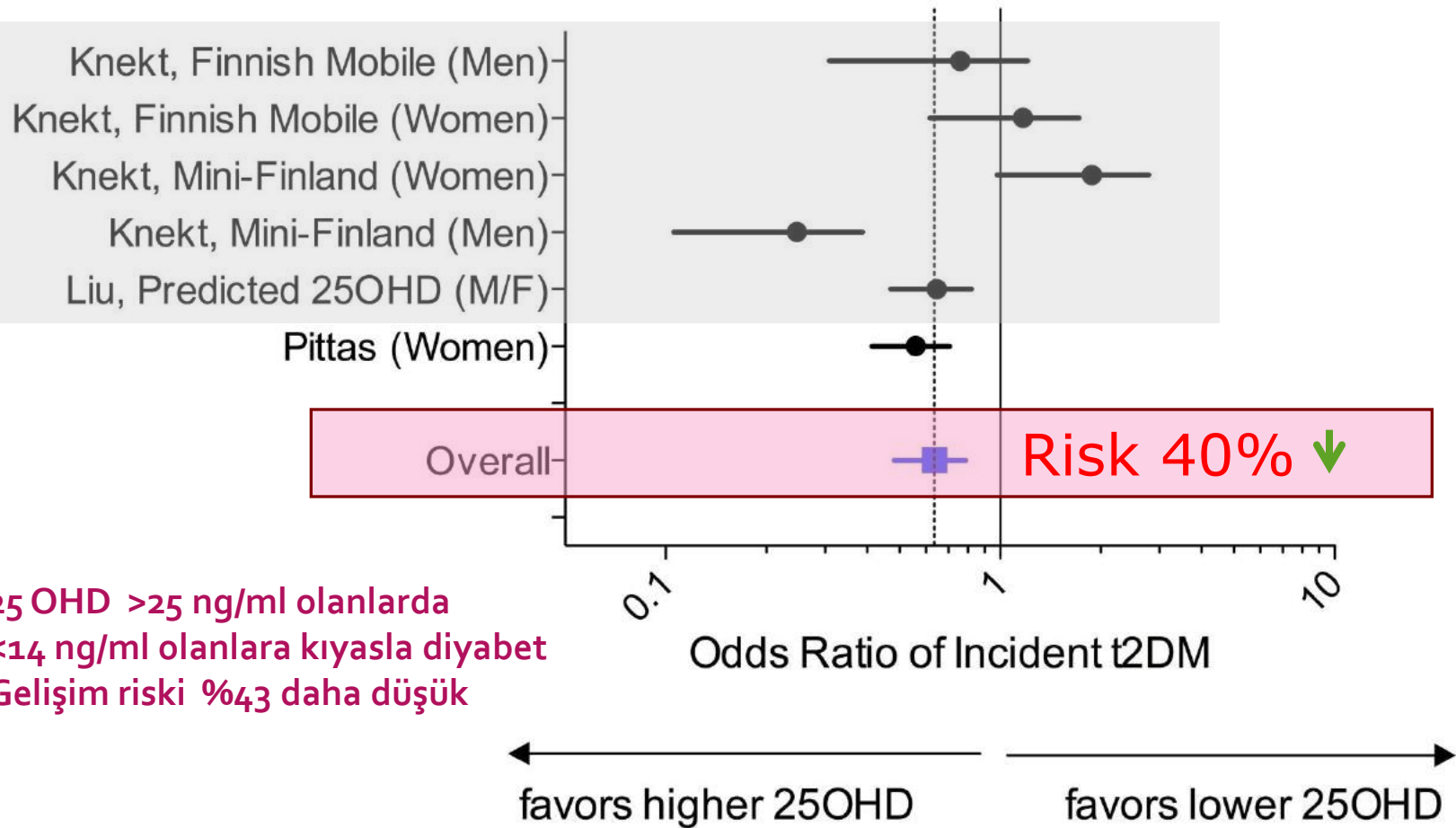
Kadınlarda plazma 25-OH D düzeyi diyabet riski ile ilişkilidir .

Vitamin D ve kalsiyum alımına göre tip 2 diyabet gelişme riski



Nurses Health study sonuçlarının yaş,VKI,HT ve diğer risk faktörleri düzeltildikten sonraki verileri.

25(OH)D düzeyi ve tip 2 diyabet insidansı Meta-Analiz: gözlemsel açık çalışmalar



Bazal Serum 25(OH)D düzeyi glisemik durum ve insülin direnci için prediktiftir.

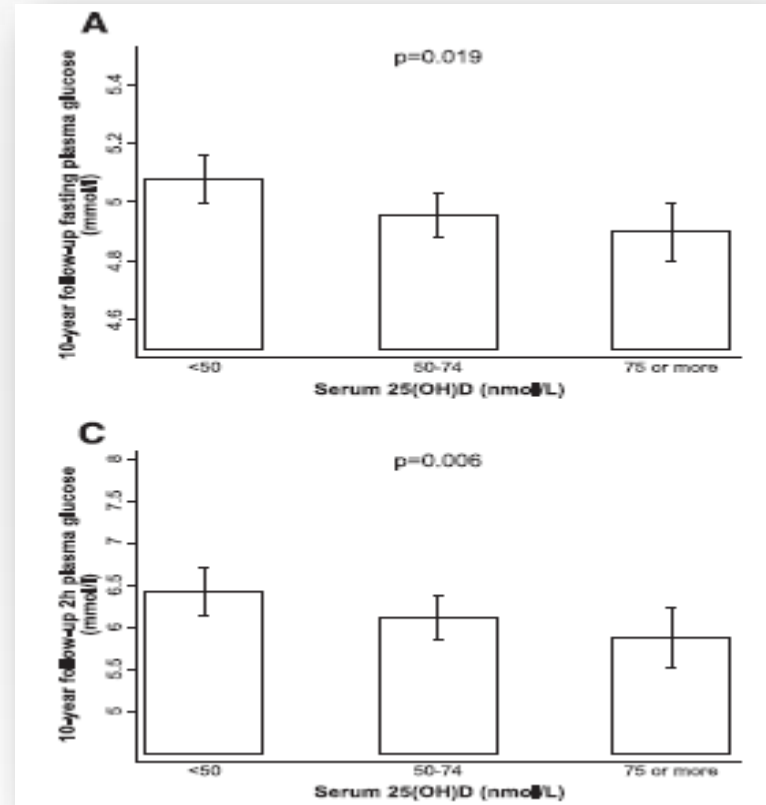
The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000

524 nondiyabetik denek
10 yıl takip

- Bazal 25OHD düzeyleri Glisemi ve insülin direnci gelişimi ile ters orantılıdır.


25OHD erkeklerde (64.5 nmol/l) kadınlardan (57.2 nmol/l) daha yüksek

Yaz sonu daha yüksek




Vitamin D ve Tip 2 Diyabet kesitsel kontrollü çalışmalar

- Tip 2 diyabetiklerde 25(OH)D düzeyleri düşük
- 25(OH)D düzeyleri tip 2 Diyabet insidansı ile ters orantılıdır, Odds Ratio 0.25 NHANES (6,228 yetişkin)
- 25(OH)D düzeyleri metabolik sendrom ile ilişkilidir, Odds Ratio 0.38 NHANES (8,421 yetişkin)



**Kesitsel - Gözlemsel alıřmalar:
25(OH)D düzeyi ve Tip 2 diyabet
gelişme riski**

**Vitamin D eksikliği eęilimli kiřilerde
tip 2 diyabet gelişimini
kolaylaştırmaktadır**





**Vitamin D replasmanı tip 2
diyabet gelişme riskini
azaltır mı?**

Tip 2 diyabet

Vitamin D ve glisemik sonuçlar : randomize çalışmalar

Nilasand Christiansen, 1984

Hsia et al., 2007

Pittas et al., 2007

Sugden et al., 2008

de Boer et al., 2008

Avenell et al., 2009

Nagpal et al., 2009

Zittermann et al., 2009

Witham et al., 2010

von Hurst et al., 2010

Jorde et al., 2010

de Boer et al., 2008

Avenell et al 2009

6 hafta- 9 yıl

Heterojen grup

Vitamin D dozu 400 -8571 IU/gün

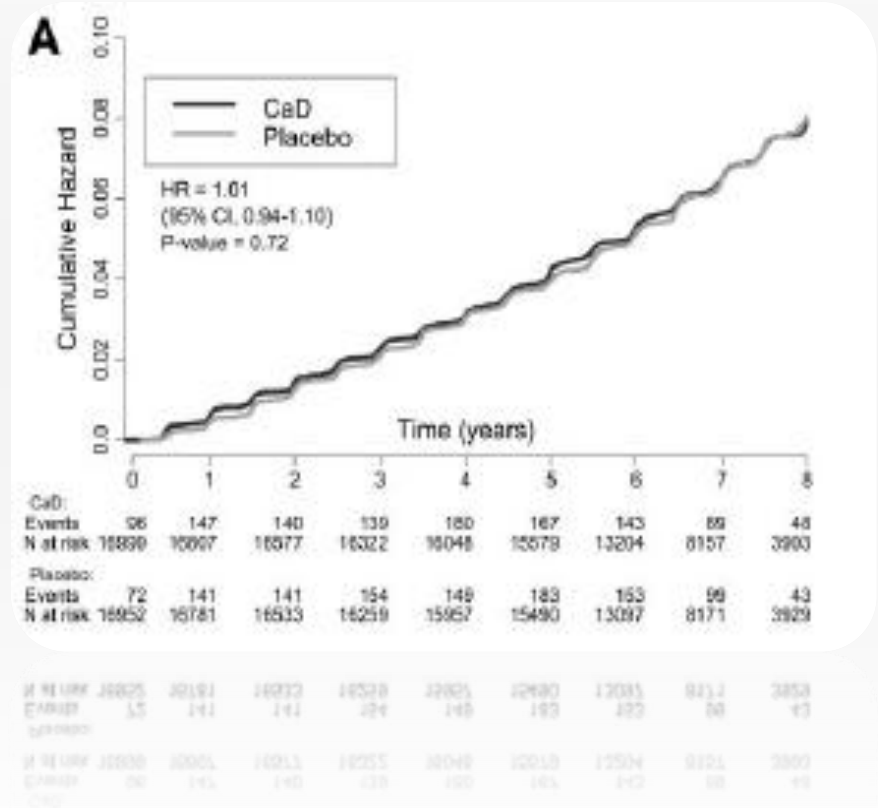
**D vitamini alımı ve
Diyabet gelişimi arasında
Bağlantı bulunmamış**

Vitamin D takviyesi – Tip 2 diyabet gelişimi

Vitamin D and/or calcium supplementation	4843 cases; 1,576,114 controls Female nurses Age ~ 46 y	23% ↓ risk of T2D when vitamin D consumption/d is ≥ 800 IU compared with <200 IU/d
500 mg calcium and 700 IU vitamin D ₃ /d (3 y)	314 Nondiabetic Caucasians Age ~ 71 y	Rise glycemia and insulin resistance ↓ in patients with impaired fasting glucose levels
1000 mg Calcium and 400 IU vitamin D ₃ /d (6 y)	2291 cases; 31,660 controls Postmenopausal women Age 50–79 y	Insulin or glucose levels = Diabetes incidence =
3 doses of 120,000 IU vitamin D ₃ /fortnight (6 wk)	1000 healthy, centrally obese males Age ≥ 35 y	Insulin secretion = Insulin sensitivity ↑

D vitamini replasmanının yeni diyabet gelişimine etkisi

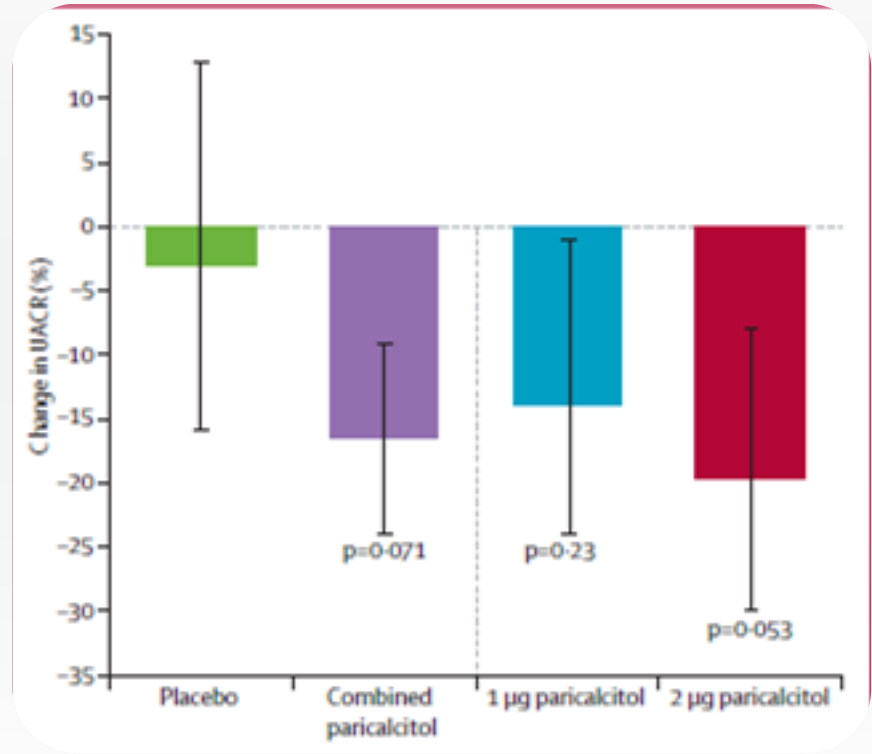
- 33951 kadın
- women health initiative kohortu
- Plasebo kontrollü, çift kör
- 1,000 mg elemental kalsiyum + 400 IU vitamin D₃
- 7 yıl takip
- Sonlanma noktası: tedavi gerektiren diyabet gelişimi



Ca + D vit alımı yeni diyabet gelişme riskini azaltmıyor

Paricalcitol ile Selectif vitamin D reseptor aktivasyonu tip 2 diyabetik hastalarda albüminüriyi azaltmaktadır. (VITAL study) randomize kontrollü çalışma

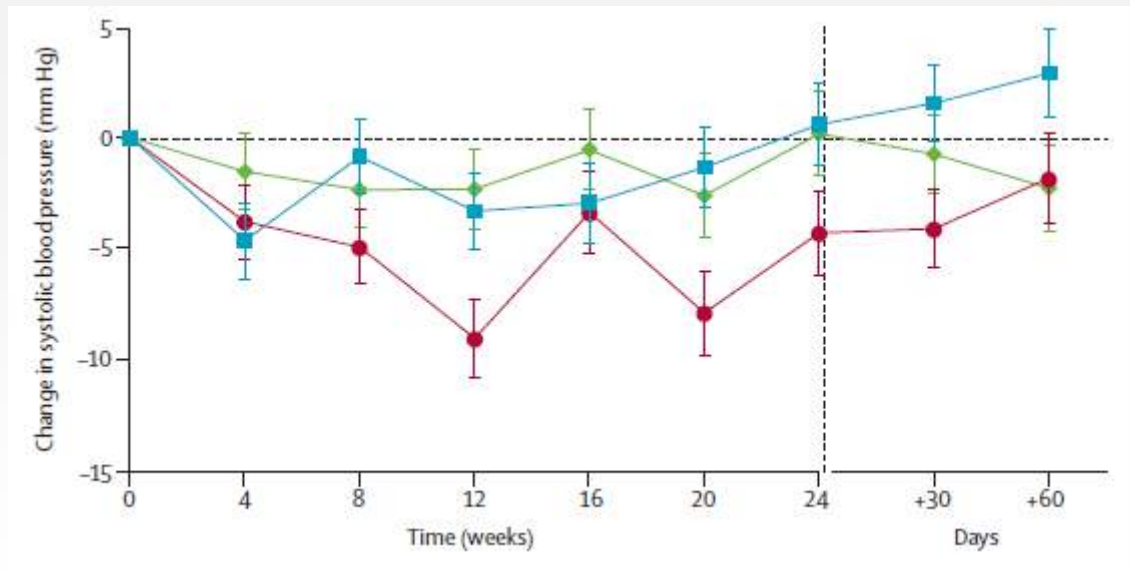
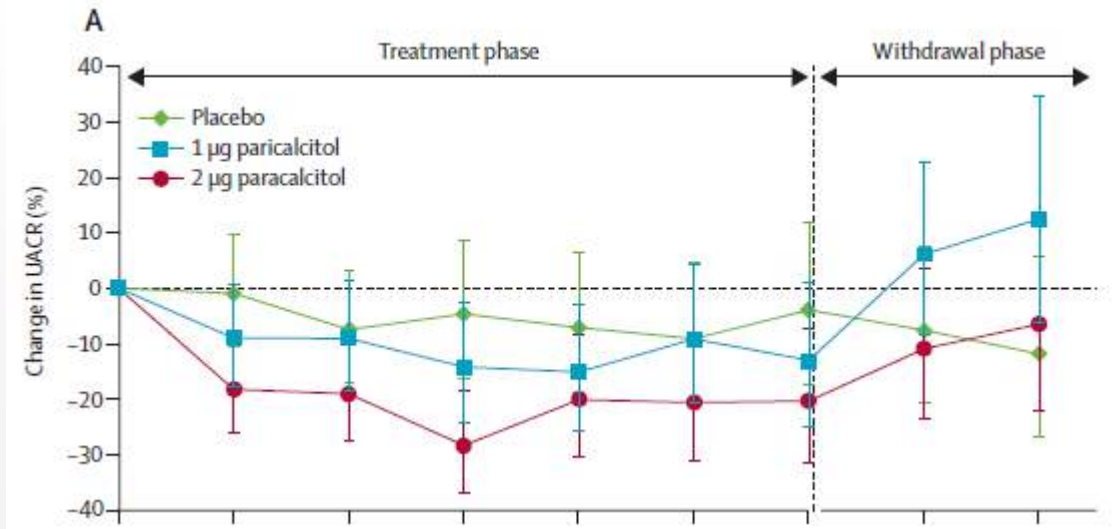
281 tip2 diyabetik hasta
placebo(n=88)
1 µg paricalcitol (n=93)
2 µg paricalcitol (n=95)
24 hafta takip
Albüminüri 92-100 mg/gun
D vit 40 ng/ml



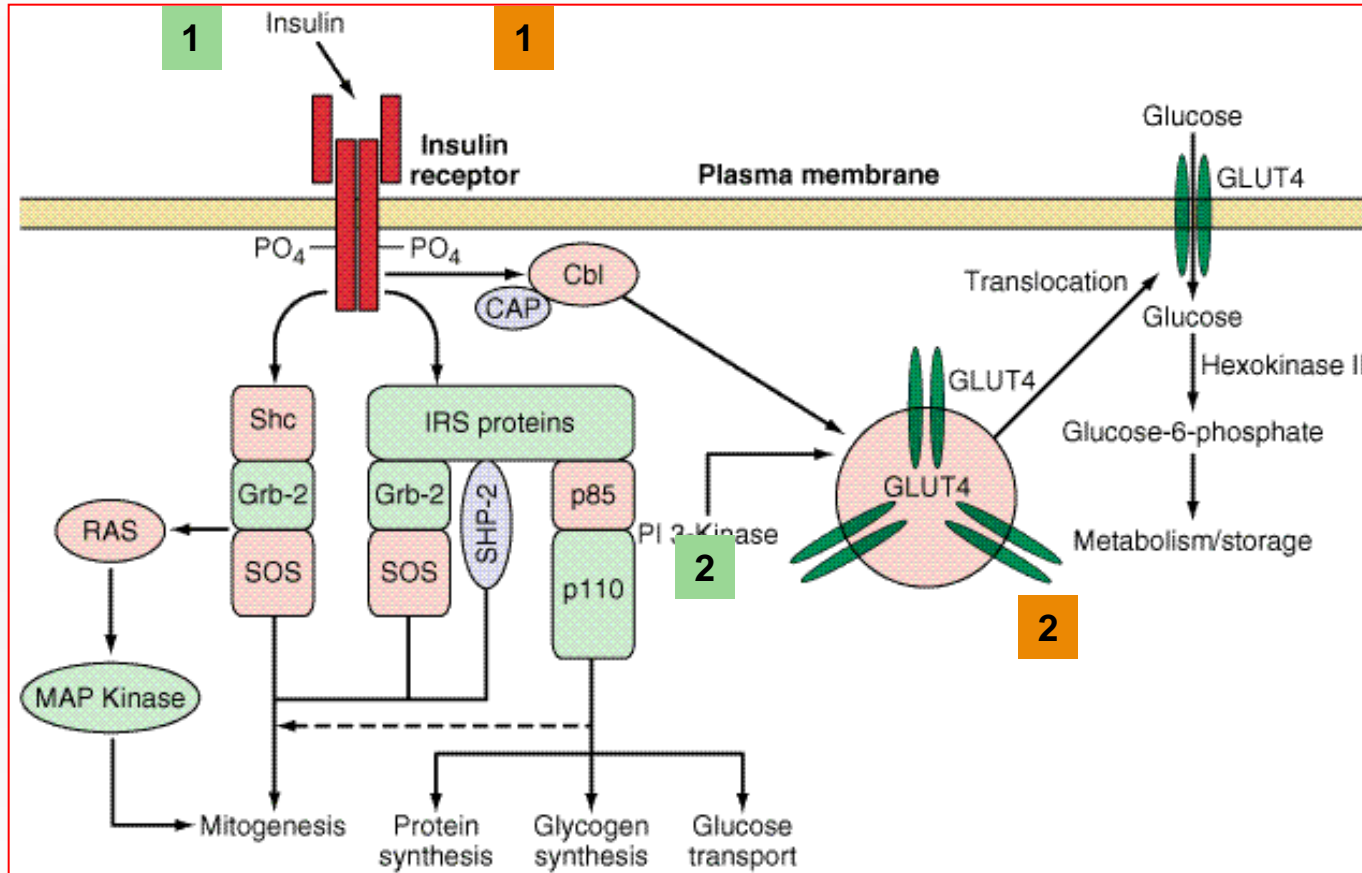
Albuminuri azalması 2 mg parikalsitriol gurubunda anlamlı

Lancet 2010; 376: 1543-51

Tip 2 diyabetiklerde Parikalsitriol tedavisi



Vitamin D ve kalsiyumun insülin duyarlılığı mekanizmalarındaki yeri



■ 1,25(OH)₂ vitamin D etki yeri

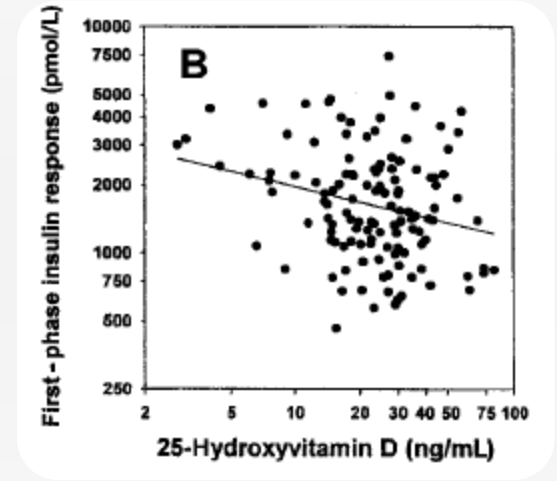
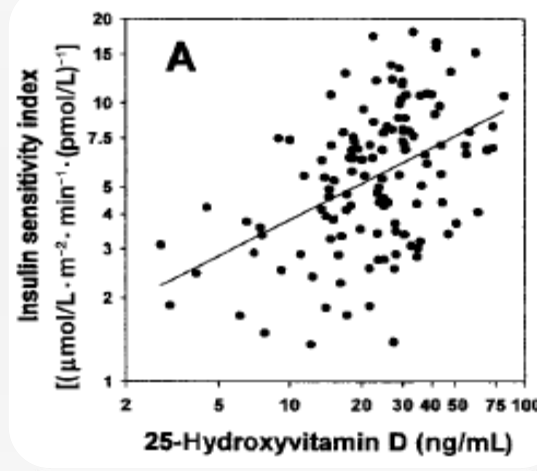
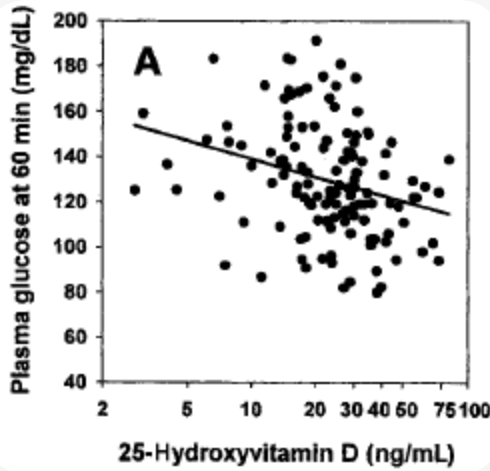
■ Kalsiyum etki yeri

Vitamin D ve kalsiyumun tip 2 diyabet patogenezi: olası etki mekanizmaları

- Pankreatik beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi
- Vitamin D in insülin sekresyonuna direkt etkisi
- Kalsiyumun insülin sekresyonuna direkt etkisi
- İnsülin etkisinin iyileşmesi
- Vitamin D nin insülin etkisine direkt katkısı
- Sistemik inflamasyonun azalması
- Vitamin D nin sitokinlere etkisi

Hipovitaminosis D insülin direnci ve β hücre fonksiyonu ile ilişkilidir

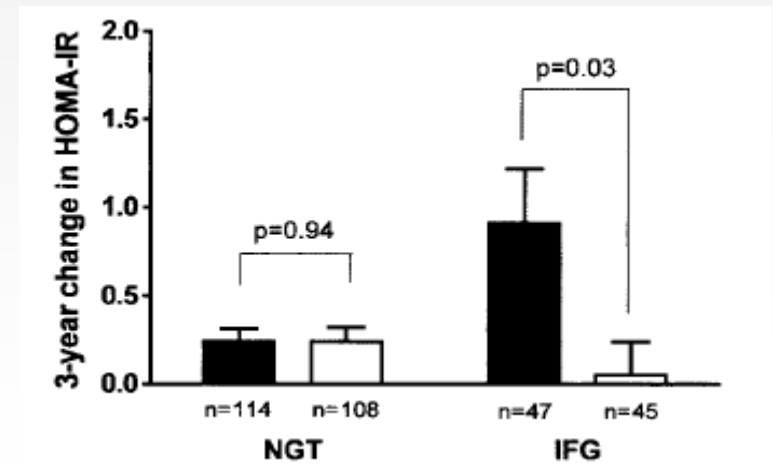
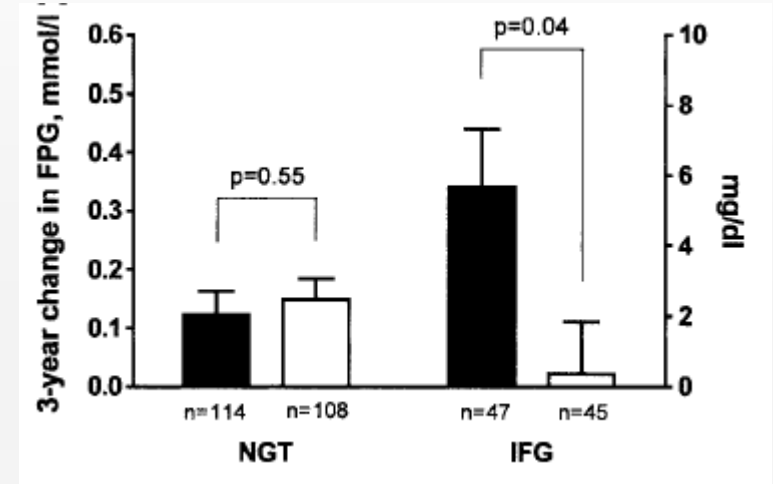
126 sağlıklı, OGTT normal, Hiperinsülinemik klamp (İnsülin duyarlılığı, β hücre fonksiyonu)



25(OH)D düzeyini 10 dan 30 ng/mL yükseltmek insülin duyarlılığını %60 arttırabilir.
D vit eksikliği olanlarda insülin direnci metabolik sendrom riski yüksektir

Non diyabetiklerde kalsiyum ve vitamin D tedavisinin kan şekeri düzeylerine etkisi

- Randomize, çift kör, kontrollü
- 314 nondiyabetik
- Günlük 500 mg kalsiyum citrate + 700 IU vitamin D₃ veya plasebo
- 3 yıl



Prospective Associations of Vitamin D With β -Cell Function and Glycemia

The PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) Cohort Study

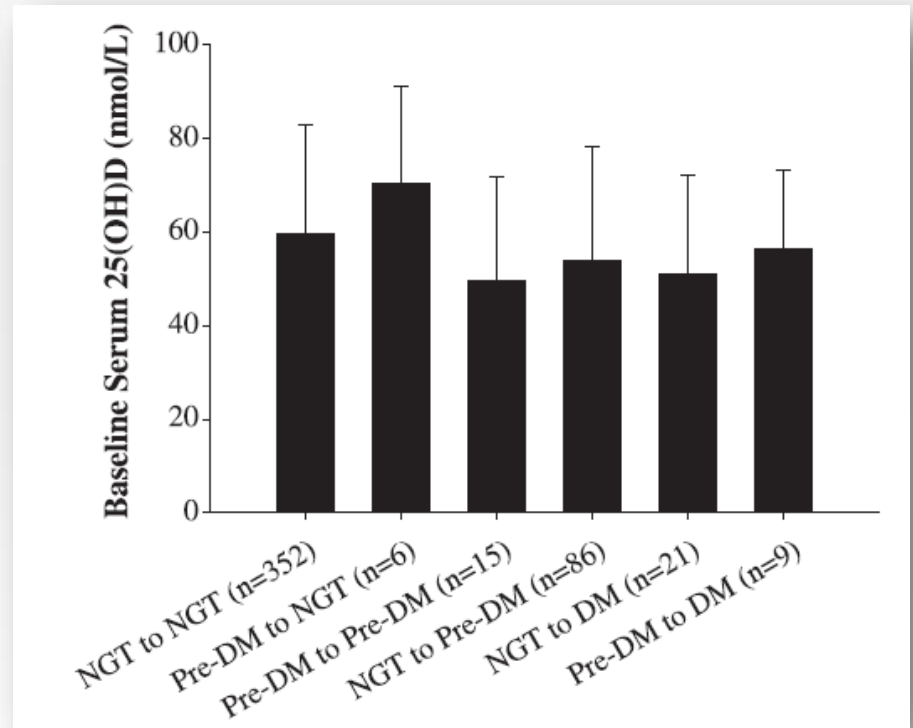
Yüksek riskli 489 denek

50 \pm 10 yaş

3 yıl takip

Bazal ve 3. yıl sonu : OGTT ve 25OHD Düzeyi (Matsuda index (ISOGTT) , homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR)

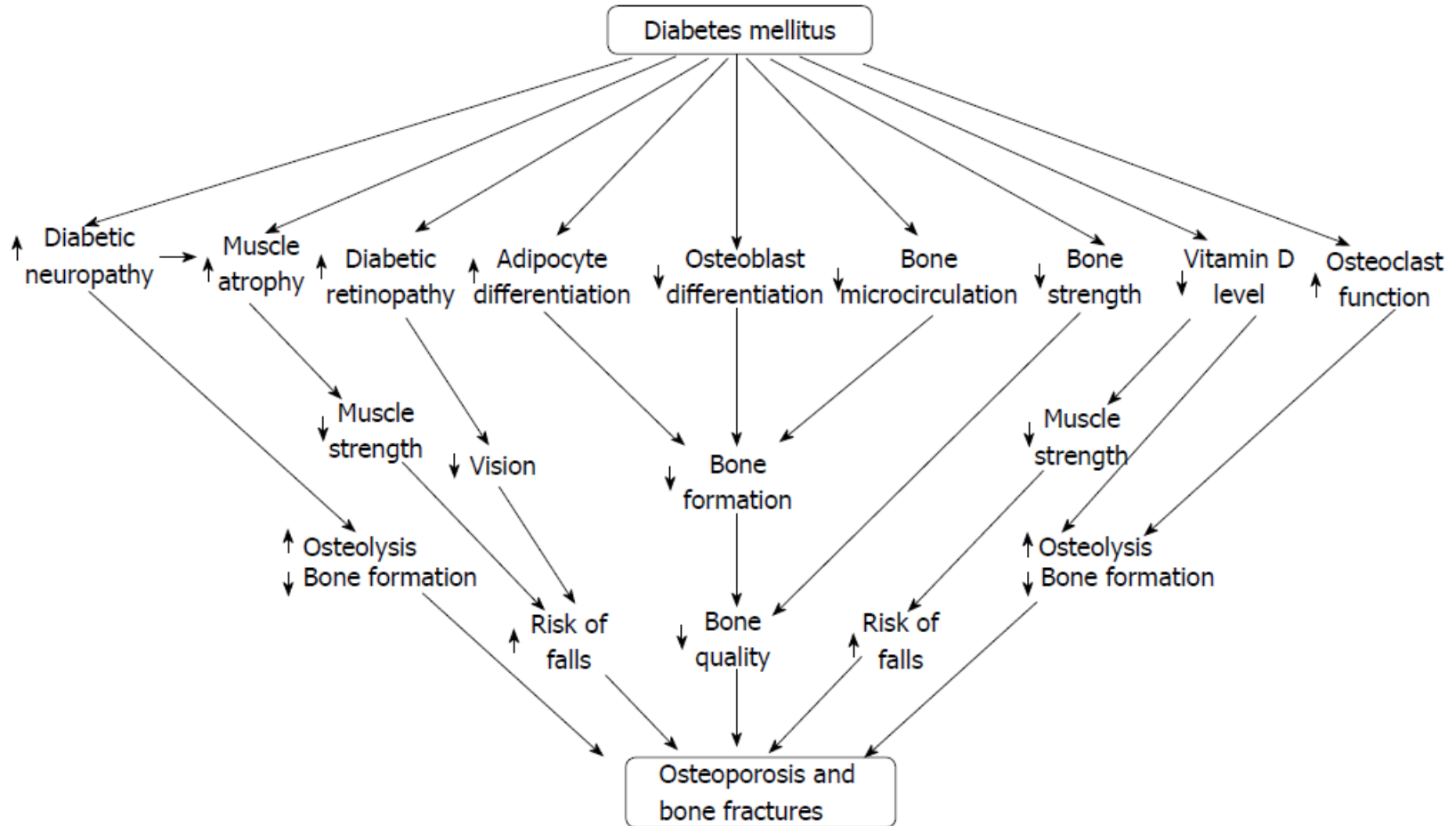
Yüksek bazal 25(OH)D düzeyi daha iyi beta hücre fonksiyonu ve daha düşük glukoz düzeyleri için belirleyicidir



Vitamin D eksikliği- diyabet komplikasyonları

- Nefropatisi olanlarda vitamin D eksikliği fazla
- Hemodiyaliz hastalarında mortalite artışı ile ilişkili
- Düşük 25(OH) D düzeyi diyabetik nöropati ile ilişkilidir. D vit düzeyinin replasman ile yükseltilemesi (18- 30 ng/ml) ağrının azalması ile ilişkili bulunmuştur.

Tip 2 Diyabet- Kemik metabolizması ve D vit eksikliği



**Düşük serum
25 (OH)D**

düşük vitamin D alımı

Düşük serum 1,25 (OH)₂D

Azalmış renal fonksiyon

Kas
güçsüzlüğü

Azalmış Ca emilimi
Düşük serum kalsiyumu

**yüksek
PTH**

Yüksek ke
K

Mineral eksikliği

Düşme

osteomalazi

Yüksek PTH:

**Artmış inflamasyon
Artmış aterogenez?**

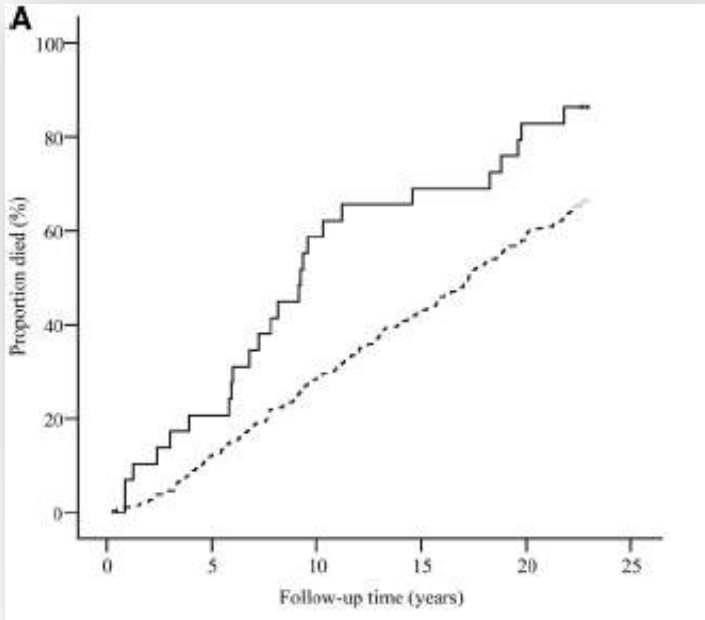
kırık



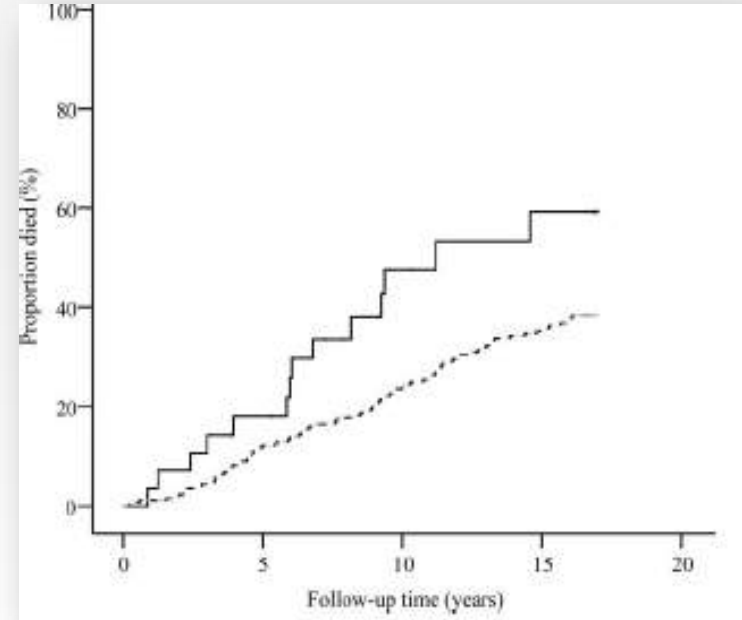
Tip 2 diyabetiklerde Vitamin D eksikliği tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkilidir

299 tip 2 diyabetik vaka, 15 yıl takip

Tüm nedenlere bağlı mortalite



kardiyovasküler mortalite



Vitamin D replasmanı - bütün nedenlere bağlı mortaliteyi düşürür

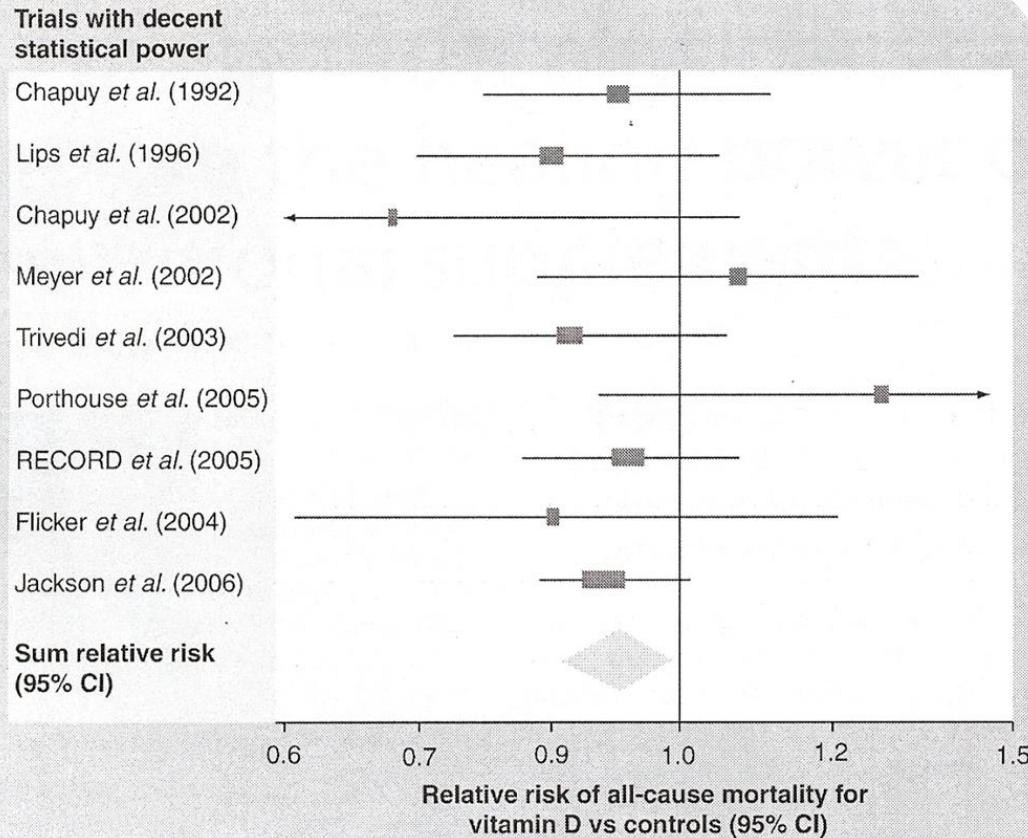


Figure 2. A meta-analysis of vitamin D supplementation trials showed a significant decrease in all-cause mortality.

CI: Confidence interval.

Data from [12].

Cevaplanmamış sorular ?

D vitamini suplementasyonu diyabet gelişimine etkisi ?

Optimal D vitamini dozu ?

D vit diyabetik komplikasyonlar üzerine etkisi ?

D vit eksikliği- Kemik metabolizması?

D Vitamini Eksikliği olan Tip 2 Diyabetik Hastalara Vitamin D Replasmanı Yapılmalıdır

Serum 25 OH D (ng/ml)	Vitamin D Durumu
< 10	Ŗiddetli yetmezlik
10-20	yetmezlik
21-29	eksiklik
>30	yeterli
>150	toksik

D vitamini replasman tedavisi

Serum 25 OHD < 20 ng/ml ise

kolekalsiferol

yükleme dozu : 50 000 IU /hafta – 8 hafta

İdame dozu : 1500-2000 IU/gün

Serum 25 OHD: 20-30 ng/ml ise

Yükleme yapılmadan idame doz ile başlanabilir

D vitamini eksiklik riski olanlarda idame devamlı olmalıdır

Hedef 25(OHD düzeyi: 30-50 ng/ml



Teşekkür ederim