

**D Vitamini Replasmanı ile İnsülin İhtiyacı Azalan Tip 2 Diabetes Mellitus Olgusu****Reduction In Need for Insulin With Vitamin D Treatment In a Case With Diabetes Mellitus**

Ferhat Gökay<sup>1</sup>, Murat Gölbaşı<sup>2</sup>, Ali Yeşiltepe<sup>2</sup>, Oğuzhan Sıtkı Dizdar<sup>2</sup>, Yasin Şimşek<sup>1</sup>, Ali Çetinkaya<sup>2</sup>, Deniz Avcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Kayseri

<sup>2</sup> Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri

**Yazışma adresi:** Dr. Ferhat Gökay, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE, E-mail: ferhatgokay@yahoo.com

**Geliş tarihi:** 23/05/2016

**Kabul tarihi:** 23/07/2016

**ÖZET**

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini eksikliği ile diabetes mellitus gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar da D vitaminin diabetes mellitus patogenezinde rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca D vitamini replasmanının uzun dönemde diabetes mellitus gelişme riskini azaltabileceği bildirilmektedir. Vitamin D'nin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu üzerine reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını etkileyerek indirekt etkileri olabileceği belirtilmektedir. Bu olgu sunumumuzda, bazal-bolus insülin tedavisi alan ve kan şekeri regülasyonu sağlanmakta zorlanan 49 yaşında tip 2 diyabetes mellituslu bir kadın hastanın D vitamini replasmanı ile insülin ihtiyacının azaldığını ve kan şekeri regülasyonun daha kolay sağlandığını bildirdik.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini, Diabetes mellitus, İnsülin

**ABSTRACT**

Recent epidemiological data have established a link between vitamin D deficiency and diabetes mellitus. Experimental evidence also supported the idea that vitamin D may play a

role in the pathogenesis of diabetes mellitus. Additionally, it has been reported that vitamin D supplementation may decrease the risk of developing diabetes mellitus in long term period. Vitamin D may direct effect on insulin resistance and beta cell dysfunction through its receptors and indirect effect by affecting calcium homeostasis. We presented a case report who was administered intensive insulin therapy, although her glucose regulation was not regularly. She had vitamin D deficiency and after vitamin D replacement, blood glucose was regulated even insulin dose was reduced.

**Key Words:** Vitamin D, Diabetes mellitus, Insulin

## **GİRİŞ**

Glukoz intoleransı ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişme sürecinde; pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma dolayısıyla insülin direnci ve sistemik enflamasyon sıklıkla bulunur. DM multifaktöriyel etiyolojili bir hastalık olup gelişiminde gerek genetik, gerekse çevresel faktörler rol oynamaktadır(1). Çalışma sonuçları arasında bazı çelişkiler olmakla beraber yapılan gözlemsel çalışmalarda düşük vitamin D düzeyi ile DM gelişme riski arasında ilişki olabileceği saptanmıştır(2). Vitaminin D'nin diyetle alımındaki eksiklik sonucu hücre dışı ve hücre içi kalsiyum dengesindeki bozukluğun insülin sekresyonunda değişikliğe yol açabileceği düşünülmektedir(3). Bu makalemizde insülin ihtiyacı D vitamini replasmanı ile azalan tip 2 DM'li bir hastayı bildirdik.

## **OLGU SUNUMU**

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, tip 2 DM, diyabetik nefropati tanılılarıyla kardiyoloji, nefroloji ve dahiliye poliklinikleri takibinde olan 49 yaşındaki kadın hasta mevcut kronik hastalıkları için klopidogrel, karvedilol, simvastatin, lizinopiril-hidroklorotiazid ve miks insülin (aspart-protamin aspart) 50 unite/gün kullanıyordu. Üç aylık şeker ortalaması (HbA1C) son 1 yıl boyunca %8-9 arasında seyreden hastanın rutin poliklinik kontrolünde HbA1C düzeyinde bir önceki kontrole göre (3 ay öncesi) %1.6 artış saptandı. Bunun üzerine hastanın miks insülin dozları 60 unite/güne artırıldı. Üç ay sonra hasta tekrar değerlendirildi ve HbA1C bir önceki kontrole göre %1.3 artmıştı. Bunun üzerine hastanın miks insülini, bazal-bolus insüline (insülin glulisin ve insülin glargin) 70 unite/gün şeklinde geçilerek

değiştirildi. Hastanın bu kontrolünde kemiklerinde yaygın ağrı şikayeti olması üzerine hastadan bakılan kalsiyum düzeyi 8.6mg/dl ve 25(OH)D3 vitamini düzeyi 8.2ng/ml geldi. Bunun üzerine hastaya 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame ile devam edildi. Hastanın üç ay sonraki kontrolünde HbA1C bir önceki kontrolüne göre %1.8 azaldı. 25(OH)D vitamini düzeyi 54ng/ml'e yükselen hastanın replasmanına günde 400-1000 IU oral yol idame ile devam edildi. Hastanın son poliklinik kontrolünde HbA1C bir önceki kontrolüne göre % 1.2 azaldı. D vitamini artışı ile insülin ihtiyacı azalan ve bazal-bolus insülin dozu 50ünite/güne düşürülmüş hastanın bazal-bolus insülini tekrar miks insüline (aspart-protamin aspart) 40 unite/güne geçilerek tedavisine devam edildi. Hastanın D vitamini başladıktan sonra, diyabet diyetine uyumunda ve tedaviye uyumunda herhangi bir değişiklik olmamıştı. Hastanın son 1 yıl içindeki laboratuvar değerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastanın laboratuvar değerleri

	İlk kontrol	3. ay kontrol	6. ay kontrol	9. ay kontrol	12. ay kontrol
Açlık kan şekeri (mg/dl)	180	220	285	215	145
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	225	270	350	260	190
HbA1C (%)	8,6	10,2	11,5	9,7	8,5
Kreatinin (mg/dl)	1.5	1,6	1,8	1,6	1,6
AST (U/L)	41	39	39	42	40
ALT (U/L)	32	38	56	46	43
Na (mEq/L)	136	140	139	138	143
K (mEq/L)	4,8	4,9	5,2	4,8	4,7
Ca (mg/dl)	9,5	9,6	8,6	9,8	10,1
25(OH)D (ng/ml)	-	-	8,2	54	62
Parathormon (pg/ml)	-	-	60	-	58

## TARTIŞMA

D vitamini yağda eriyebilen bir vitamin olmasına karşın, vücutta yapılabilen ve yapıldığı yerin dışında farklı bölgelerde etki göstermesi nedeniyle günümüzde bir hormon olarak tanımlanmaktadır (4). Pankreas adacık hücreleri vitamin D reseptörü taşımakta ve bu reseptörler 1,25(OH)<sub>2</sub>D tarafından kontrol edilmektedir. Bu nedenle D vitamininin bilinen endokrin işlevlerinden biri de insülin salınımını ve duyarlılığını artırmasıdır. Ancak bu etkisi henüz klinik bir kullanım alanı bulmamıştır (5).

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. Vitaminin D'nin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu üzerine reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını etkileyerek indirekt etkileri olabileceği belirtilmektedir (6). Doğrudan etkisini pankreas adacık hücrelerindeki reseptörleri aracılığıyla yapmakta olup, bu etkiyi nasıl yaptığı tam olarak belli değildir. Dolaylı etkisini ise, serum kalsiyumunu düzenleyerek yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda adacık hücrelerinin 1,25(OH)<sub>2</sub>D stimülasyonu ile sitozolik kalsiyum düzeyinin arttığı ve intrasellüler kalsiyum düzeyinin artışı ile insülin sekresyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir (7). Vitaminin D'nin diyetle alımındaki eksiklik sonucu ekstrasellüler ve intrasellüler kalsiyum dengesindeki bozukluğun insülin sekresyonunda değişikliğe yol açabileceği düşünülmektedir (3). Ayrıca D vitamini, insülin duyarlılığını iyileştirerek veya sitokinlerin etkisini ve oluşumunu doğrudan düzenleyerek beta hücre yaşamı üzerinden de etki yapmaktadır (6).

D vitamini ve kalsiyum desteğini ile, diyabetin önlenmesine yönelik çalışmalardan çıkarılan sonuçlar değerlendirildiğinde; sağlıklı insanlarda tek başına D vitamini desteğinin tip 2 DM'yi önlediğine dair güçlü bir kanıt olmadığı yönündedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar D vitamini (400-1000 U/gün) ile birlikte kalsiyum desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının özellikle tip 2 DM ve glukoz intoleransı için riskli gruplarda önleyici rolünün olabileceğini göstermektedir (8).

D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun 1,25(OH)<sub>2</sub>D kullanılmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da düşük vitamin D düzeyi ile tip 2 DM gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır. Pittas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 DM tanısını yeni almış 608

kadın hastanın vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (2). Avustralya'da yapılan başka bir çalışmada ise başlangıçta nondiyabetik 5200 vaka 5 yıl izlenmiş ve diyabet gelişen 199 hastanın Vitamin D düzeyinin gelişmeyenlere göre düşük olduğu saptanmıştır (9).

25-hidroksi vitamin D vücuttaki D vitamini durumunun en iyi göstergesi olup, çoğu çalışmada 25OHD düzeyi için 20 ng/ml altındaki değerler D vitamini yetersizliği olarak tanımlansa da diğer bazı çalışmalarda ancak 30 ng/ml üzerindeki değerlerin yeterli olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 25OHD'nin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye artışıyla insülin duyarlılığında %60 oranında düzelmeye olabildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte insülin duyarlılığında % 60 düzelmeye görülmesi D vitamini tedavisinin troglitazon veya metformin tedavisine göre daha etkili olduğuna işaret etmektedir (10). Vakamızda 30 ng/ml altındaki 25OHD düzeyini D vitamini eksikliği olarak değerlendirdik ve replasman tedavisi verdik.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde; D vitamini eksikliği olan olgularda glukoz yüklemesine insülin cevabının bozulduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, glukoz intoleransı olan veya tip 2 DM'li olgulara D vitamini uygulamasının sonuçları çelişkilidir. Bazılarında insülin salınımında iyileşme saptanmış iken, bazılarında etkisiz ve bazılarında ise sonuçlarda bozulma bildirilmektedir. Bizim vakamızda D vitamini düşüken kan şekeri regülasyonu sağlanmasında zorluk çekilirken D vitamini replasmanı ile hastanın kan şekeri regülasyonu daha kolay sağlandı.

## **SONUÇ**

Sonuç olarak hem insan hem hayvan çalışmaları vitamin D eksikliği ile DM arasındaki ilişkiyi kuvvetle desteklemektedir. Vitamin D eksikliği olan tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini replasmanı ile insülin ihtiyacının azalacağı, hedef kan glukozu değerlerine daha kolay ulaşılacağı ve böylece diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının önüne geçebilmenin mümkün olabileceği düşüncesindeyiz. Ancak bu konuda kesin karar verebilmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Abou-Seif MA, Youssef A-A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*. 2004;346:161-70.
2. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2010; 33:2021-3.
3. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1247-57.
4. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:4-8.
5. Chiu KC<sup>1</sup>, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:820-5.
6. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2009;22:82-92.
7. Billaudel BJ, Delbancut AP, Sutter BC, Faure AG. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D<sub>3</sub>-deficient rats. *Steroids*. 1993;58:335-41.
8. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2017-29.
9. 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.
10. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1998;338:867-73.