



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**D VİTAMİNİNİN ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ SONUCUNDA  
POSTPRANDİYAL KAN GLUKOZU  
VE İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ**

ESRA TOKTAY

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MUSTAFA ÖZTÜRK

İSTANBUL- 2016

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )  
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik  
Tez Sahibi : Esra TOKTAY  
Tez Başlığı : D Vitamininin Oral Glukoz Tolerans Testi Sonucunda  
Postprandiyal Kan Glukozu ve İnsülin Direncine Etkisi  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi  
Sınav Tarihi : 25.08.2016

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman

Prof.Dr. Mustafa ÖZTÜRK

### Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

### İmza

### Sınav Jüri Üyeleri

Yrd.Doç.Dr. Nihal Zekiye ERDEM

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yrd.Doç.Dr. Can ERGÜN

Bahçeşehir Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun .01./09./2016 tarih ve .2016/23 - 16... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nesrin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## BEYAN

İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 13.05.2016 tarih ve 251 karar numarası ile etik ve bilimsel yönden uygun görülen bu tez çalışmasının; kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Esra TOKTAY



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince, engin bilgisi ve hoş görüşüyle her aşamada sonsuz desteğini, yardımlarını esirgemeyen, yol gösterici olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU olmak üzere tüm Medipol Üniversitesi Beslenme Ve Diyetetik Bölümü hocalarına saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sadece yüksek lisans dönemimde değil hayatımın her anında yanımda olan ve bunun için şükrettiğim çok sevgili dostlarım Burcu ULUDAĞ ve Sanem AVCI'ya, tez hazırlama sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım arkadaşım Yard. Doç. Dr. Gülşilay Sayar TORUN'a ve biricik arkadaşım kadim dostum Yard. Doç. Dr. Neslihan ARICI ÖZCAN'a,

Tezimin verilerinin hazırlanmasında yardımcı olan başta Osman ÖRENGÜL ve Özcan AZAPOĞLU olmak üzere Medipol Hastanesi bilgi işlem ekibine, istatistiksel verilerinin hazırlanmasında yardımcı olan kuzenim Erman TOKTAY'a,

Yaşamım boyunca emeklerini asla üzerimden eksik etmeyen, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, eğitim hayatımın her anında olduğu gibi bu dönemde de yanımda olan canım annem ve babam Sabriye BAŞ ve Güngör BAŞ'a, kardeşlerim Aslı DEMİR, Mustafa BAŞ ve Ahmet BAŞ'a, tez hazırlama sürecinde ve hayatımın her anında, benimle ve kızımınla sabırla ilgilenen sevgili annem Sebahat TOKTAY'a, babam Edip TOKTAY'a, kardeşlerim Sibel ALP ve Şemsi TOKTAY'a,

Birlikte çıktığımız yolda bana her zaman destek olan sevgili eşim Hakan TOKTAY'a ve bitanecik yavrum ECE'ye,

Derin sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTIMA VE SİMGELER LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ.....	viii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ .....	4
4. GENEL BİLGİLER.....	8
4.1.D Vitamini.....	8
4.1.1. D vitamini tanımı.....	8
4.1.2. D vitamini metabolizması .....	9
4.1.3. D vitamini fonksiyonu.....	11
4.1.4. D vitamininin iskelet fonksiyonu üzerine etkileri .....	12
4.1.5. D vitamininin kas fonksiyonu üzerine etkileri .....	12
4.1.6. D vitamininin ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri.....	13
4.1.7. D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	13
4.1.8. D vitamini ve kanser ilişkisi .....	13
4.1.9. D vitamini ve obezite ilişkisi.....	14
4.1.10. D vitamininin diabetes mellitus ile ilişkisi .....	15

4.1.11. D vitamini ve leptin ilişkisi .....	17
4.1.12. D vitamini ve peptit yy ilişkisi .....	19
4.1.13. D vitamini d�zeyleri .....	20
4.1.13. D vitamini eksikliği �nleme ve tedavi yaklaşımı .....	20
<b>4.2. �ns�lin Direnci .....</b>	<b>22</b>
4.2.1 �ns�lin tanımı.....	22
4.2.2. �ns�lin direnci tanımı.....	23
4.2.3. �ns�lin direnci etyolojisi .....	24
4.2.4. �ns�lin direnci �l�m� .....	25
4.2.5. �ns�lin direnci, diabetes mellitus, metabolik sendrom ilişkisi .....	26
4.2.6. �ns�lin direnci ve d vitamini ilişkisi .....	30
<b>4.3. Hipoglisemi .....</b>	<b>32</b>
4.3.1. Hipoglisemi tanımı .....	32
4.3.2. Sistemik glukoz dengesi ve karşı d�zenleme .....	32
4.3.3. Hipogliseminin klinik belirtileri .....	34
4.3.4. Hipogliseminin etyolojisi .....	35
4.3.5. Postprandiyal (reaktif ) Hipoglisemi .....	36
<b>5. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>39</b>
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>7.TARTIşMA .....</b>	<b>53</b>
<b>8. SONU�.....</b>	<b>66</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>68</b>
<b>10. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>74</b>
<b>11. �ZGE�MIş.....</b>	<b>78</b>

## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

**AKŞ:**Açlık Kan Şekeri

**BKİ:**Beden Kütle İndeksi

**Ca:**Kalsiyum

**CYP27B1:**1 alfa hidroksilaz

**DM:**Diabetes Mellitus

**DSÖ:**Dünya Sağlık Örgütü

**DVBP:**D Vitamini Bağlayıcı Protein

**FGF23:**Fibroblast Growth Faktör 23

**FGIR:**Fasting Glucose / Insulin Ratio

**GLP-1:**Glukagon-Like Peptid-1

**GLUT4:**Glucose Transporter Type 4

**HDL:**Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

**HOMA-IR:**Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

**IDF:**Uluslararası Diyabet Federasyonu

**IGF-1:**Insulin Growth Factor-1

**KAH:**Koroner Arter Hastalığı

**MH:**Medipol Hastanesi

**MÜTFH:**Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

**NHANES:**National Health and Nutrition Examination Survey

**NPY:**Nöropeptid Y

**OGTT:**Oral Glukoz Tolerans Testi

**P:**Fosfor

**PTH:**Paratroid Hormon

**QUICKI:**Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

**RH:**Reaktif Hipoglisemi

**SPF:**Sun Protection Factor

**SYA:**Serbest Yağ Asitleri

**TEMD:**Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği

**Tip1DM:**Tip 1 diabetes mellitus

**TİP2DM:**Tip 2 Diabetes Mellitus

**TURDEP:**Türk Diyabet Çalışması

**UV:**Ultraviyole

**UVB:**Ultraviyole B

**VD:**D Vitamini

**VD2 :**Vitamin D 2

**VD3:** Vitamin D3

**VDR:**Vitamin D Reseptörü



## ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 6.1.</b> Vitamin D düzeylerine göre OGTT yanıtları	42
<b>Şekil 6.2.</b> Vitamin D gruplarına göre kan şekeri dağılım grafikleri	44
<b>Şekil 6.3.</b> D Vitamini Düzeyi ve İnsülin ve HOMA-IR Dağılımı	50
<b>Şekil 6.4.</b> İnsülin düzeylerine göre OGTT değerlerinin dağılım grafiği	51
<b>Tablo 6.1.</b> Hasta verileri	41
<b>Tablo 6.2.</b> Herhangi bir saatte AKŞ'ye göre relatif hipoglisemisi olan veya olmayanların insülin direnci ve D vitamini düzeyleri karşılaştırılması	43
<b>Tablo 6.3.</b> Herhangi bir saatte AKŞ'ye göre relatif hipoglisemisi bulunma sıklığının D vitamini düzeyi gruplarına dağılımının karşılaştırılması	43
<b>Tablo 6.4.</b> İnsülin direnci olanlar ve olmayanlarda herhangi bir saatte açlık kan şekeri göre relatif hipoglisemi varlığı ve sıklığının karşılaştırılması	44
<b>Tablo 6.5.</b> İkinci saat kan glukozu değeri birinci saat kan glukozundan düşük olan bireylerin D vitamini gruplarına göre dağılımının karşılaştırılması	45

<b>Tablo 6.6.</b> İkinci saat kan glukozu değeri birinci saat kan glukozundan düşük olan bireylerin D vitamini, insülin direnci düzeyi ve yaşa göre değerlendirilmesi	45
<b>Tablo 6.7.</b> D Vitamini düzeyinin mevsimsel olarak değerlendirilmesi	46
<b>Tablo 6.8.</b> Mevsimlerin D Vitamini düzeylerinin ikili karşılaştırılması	46
<b>Tablo 6.9.</b> Herhangi bir saatte AKŞ'ye göre relatif hipoglisemisi bulunma sıklığının mevsimlere göre dağılımının karşılaştırılması	47
<b>Tablo 6.10.</b> İkinci saat kan glukozu değeri birinci saat kan glukozundan düşük ve yüksek olan bireylerin mevsimsel olarak dağılımı	48
<b>Tablo 6.11.</b> 60.dk-120.dk Kan Glukozu Farkı En Yüksek Olan Bireylerle, 60.dk-120.dk Kan Glukozu En Düşük Olan Bireylerin D Vitamini, İnsülin ve İnsülin Direnci Karşılaştırılması	48
<b>Tablo 6.12.</b> 60.dk-180.dk Kan Glukozu Farkı En Yüksek Olan Bireylerle, 60.dk-180.dk Kan Glukozu En Düşük Olan Bireylerin D Vitamini, İnsülin ve İnsülin Direnci Karşılaştırılması	49
<b>Tablo 6.13.</b> 120.dk-180.dk Kan Glukozu Farkı En Yüksek Olan Bireylerle, 120.dk-180.dk Kan Glukozu En Düşük Olan Bireylerin D Vitamini, İnsülin ve İnsülin Direnci Karşılaştırılması	49

## 1. ÖZET

### **D VİTAMİNİNİN ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ SONUCUNDA POSTPRANDİYAL KAN GLUKOZU VE İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ**

Çalışmamızda D vitamininin (VD), oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucunda kan glukozu ve insülin direncine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun için Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Medipol Hastanesi Endokrin Polikliniği hasta kan biyokimya arşivi retrospektif olarak taranmıştır. Eş zamanlı olarak, plazma 25 (OH) D vitamini, oral glukoz tolerans testi (3 saatlik) açlık kan şekeri , 2. ve 3. Saatleri, insülin bakılan hastaların verileri incelenmiştir. Bu verilerin ölçüldüğü tarih gün ay yıl olarak kaydedilmiştir. Verilerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde, bilgisayar ortamında IBM Statistics 20,0 (SPSS) istatistik paket programı kullanılmış %95 güven aralığında ve  $p<0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda VD düzeyi ve insülin direnci arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir( $r = -0,204$ ,  $p=0,035$ ). VD ve 0. dk kan glukozu arasında orta derecede negatif bir ilişki bulunmuştur. 60.dk'dan 120.dk'ya kan glukozunun azalması ile insülin direnci arasında neredeyse anlamlı bir ilişki ( $p=0,053$ ) ve VD ile arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. VD seviyesi yükseldikçe 60.dk'dan 120.dk arasında kan glukozunda azalma oranı artmaktadır. VD düştükçe, ilk saatte kan şekerinin ikinci saatten daha yüksek bulunma olasılığı artmaktaydı. VD eksikliğinde ilk saat kan glukozunun daha yüksek olduğunu bunun da postprandial semptomlara yol açabileceğini düşünüyoruz. VD eksikliği durumunda kan glukozu 0-60 dk değişimiyle ilişkili olduğu izlenmektedir. Yemek sonrası erken dönemde fark edilen postprandiyal sendromda, VD eksikliğinin kan şekerinde daha fazla yükselmeye yol açarak semptomları etkilemesi mümkün olabilir. Postprandial sendromda herhangi bir noktada ölçülen kan glukozundan ziyade, dinamik değişkenliğin rolü olduğunu düşünmekteyiz. VD düzeyleri  $<10\text{ng/ml}$ ,  $10-20\text{ng/ml}$ ,  $>20\text{ng/ml}$  olarak gruplandırıldığında, AKŞ'ye göre relatif hipoglisemi sıklığı farklı bulunmazken, zirve kan glukozunun birinci ya da ikinci saatte görülme sıklığı farklıdır.VD düzeyinin kış mevsiminde sonbahar mevsimide göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kan glukozundaki

değişikliklerle postprandial semptomların anlık değerlendirileceği ve bunun VD ile ilişkisinin araştırılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler :** D Vitamini, hipoglisemi, insülin direnci, OGTT.



## 2. ABSTRACT

### IMPACT OF VITAMIN D AFTER ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST ON POSTPRANDIAL BLOOD GLUCOSE AND INSULIN RESISTANCE

The aim of this study was to evaluate the effect of vitamin D (VD) on blood glucose and insulin resistance after oral glucose tolerance test (OGTT). The blood biochemistry archives of Endocrinology Departments in Medipol University Hospital and Medipol Hospital were retrospectively searched for collecting the data. The dataset of the patients were examined who were simultaneously measured the plasma 25 (OH) vitamin D, oral glucose tolerance test (3-hours), blood glucose level of 2. and 3. hours and insulin data. The evaluation dates of these measurements was recorded as day, month and year. Statistical analysis was performed with statistical software (SPSS for IBM, version 20.0; SPSS Inc, Chicago, Ill). The results were evaluated with a 95 % confidence interval and the significance level was set at  $P < 0.05$ . The results of this study showed that a weak negative correlation was found between vitamin D and insulin resistance ( $r = -0,204$ ,  $p = 0,035$ ). A mild negative correlation was found between vitamin D and blood glucose at 0. minute. There was found an almost significant ( $p = 0.053$ ) relationship between the reduction of blood glucose from 60 minutes to 120 minutes between insulin resistance and a negative statistically significant result was found between VD. Increasing in vitamin D resulted a reduction in the level of blood glucose from 60 minutes to 120 minutes. As the VD decreased, the possibility of higher blood glucose in the first hour than the second hour increased. We believe that the blood glucose was higher in the first hour and that this could lead to postprandial symptoms. It has been monitored that in cases of VD deficiency, the blood glucose is related to changes of 0-60 minutes. In postprandial syndrome noticed early stages after meals, VD deficiency can cause more increase in blood glucose and affect the symptoms. We believe dynamic variability has more of a role in postprandial syndrome rather than blood glucose measured at any point. When VD levels are grouped as  $<10\text{ng/ml}$ ,  $10\text{-}20\text{ng/ml}$ ,  $>20\text{ng/ml}$ , it is seen that while there is no difference in relative hypoglycemia frequency compared to FBS, the observation frequency is different in the first or second hour of the peak blood glucose. It was also confirmed that the VD level is higher in winter than autumn. Further prospective studies are required for instant evaluations of the changes in blood glucose and postprandial symptoms and for studying the relation of these and the VD.

**Keywords:** Hypoglycemia, insulin resistance, oral glucose tolerance test (OGTT) ,

Vitamin D ,

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Yağda eriyen vitaminler arasında yer almaktadır. Bunun yanısıra endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildiği için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup sterol olarak adlandırılmaktadır. En büyük etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerine olmaktadır Fidan ve ark (1) Champe et al (2), Bringham et al (3). Son yıllarda, D vitamini (VD) eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bildirilmektedir Fidan ve ark (1), Hollick (4), Hyppönen et al (5). VD'nin klasik olmayan etkileri 3 ana başlık altında toplanmaktadır: Hormon sekresyonunun regülasyonu, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi Kıdır (6).

Artan beden kitle indeksi ve düşük 25 (OH)<sub>2</sub> D arasında önemli bir ilişki olduğu literatürde bulunmaktadır. VD eksikliği obez bireylerde sıklıkla görülmektedir, buradaki genel bulgu insülin direncidir Muscogiuri et al (7) . Aktif VD etki mekanizması iyi bilinmemekle birlikte insülin sekresyonunu stimüle etmektedir Kıdır (6). VD eksikliğinin insülin direncine etkisinin iki yolla olabildiği düşünülmektedir: 1- direk olarak insülin sekresyonunu ve direncini etkilemesi, 2- paratroid hormon(PTH) salınımının arttırmasına sebep olması, PTH 'ın insülin sekresyonu ve duyarlılığını inhibe etmesidir Kıdır (6).

Yapılan çalışmalarda adipozitleri VDR ile donatılmış farelerde leptin sekresyonu artmaktadır, adipozitleri VDR ile donatılmamış farelerde ise leptin sekresyonu azalmaktadır. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D VDR bağımlı yolla adipoz dokudaki leptin üretimini stimüle etmektedir, VD' nin enerji homeostazındaki rolünün leptin sekresyonunun regülasyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir Kong J et al (8)

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada VDR' nin peptit YY ekspresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir. Peptit YY iştahı baskılayan bir hormondur Choi et al (9)

Beyaz adipoz doku, enerji depolanması dışında , enerji homeostazının düzenlenmesini sağlayan bir endokrin organdır. Adipozitler, metabolik dolaşıma enerji alımı, depolanması, harcanması ve insülin duyarlılığını sağlayan bir dizi sinyal yollamaktadır. Bunlardan en önemlisi leptindir. Leptinin vücuttaki en önemli görevi, hipotalamusta oreksijenik sinyal iletimini baskılayarak anoreksijenik sinyal iletimini de aktive ederek , enerji harcamasını arttırarak fazla kilo alımına engel olmaktır Cesur ve Gökçimen (10), Darleen et al (11), Kong J et al (8).

İnsülinin adipoz dokuda leptin üretimini arttırdığı, leptinin insülin sekresyonunu ve insülin gen ekspresyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Leptinin insülin üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisi otonom sinir sistemi ve beta hücrelerindeki leptin reseptörlerinin etkilenmesiyle oluşmaktadır. Bu durum hem bazal, hem de glikozla uyarılmış insülin sekresyonunu kısıtlamaktadır. Deneysel çalışmalar sonucunda uzun süreli intravenöz leptin infüzyonunun dokuların insülin duyarlılığını arttırdığı ve glukoz kullanımının arttığını göstermiştir Krzysztof et al (12). Birçok deneysel çalışma, glukozun adipozitlerden leptin salınması üzerindeki rolünün oldukça önemli olduğunu göstermiştir. Erkeklerde dışardan glukoz alımı açlıkta leptinin plazma düzeyinin hızla düşmesini engellemektedir. Deneklere birkaç gün süreyle insülin verildiğinde leptin salınımı uyarılmaktadır Altunkaynak ve Özbek (13).

Leptinin hipoglisemide azaldığı bilinmektedir Ludwig et al (14). Hipoglisemi durumunda karşıt düzenleyici olan kortizol ve epinefrin artışının potansiyel olarak leptin sekresyonunu etkilediği gözlemlenmektedir. Epinefrin leptin sekresyonunu azaltırken , glukokortikoidler leptin sekresyonunu stimüle etmektedir Bernd et al (15). Yapılan bir çalışmanın sonucunda sağlıklı bireylerde uzun süreli hipoglisemi sonucunda leptin seviyesinin azaldığı gözlemlenmiştir Darleen et al (16).

Hipoglisemi, serum glukoz düzeyinin %40 mg'dan düşük olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Hipoglisemide temel neden, kana glukoz sağlanmasının azalması veya kan glukozunun kullanımının artmasıdır. 12 saatlik açlıktan sonra saptanan hipoglisemi açlık hipoglisemisi olarak tanımlanmaktadır. Beslenmeden sonraki 2-6 saatlik zaman diliminde saptanan hipoglisemi ise postprandial hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır Altunışık (17).

Açlık hipoglisemileri, nedenlerine bağlı olarak çeşitli sınıflara ayrılabilir: İnsülin veya bazı ilaçların kullanılmasıyla ilgili açlık hipoglisemisi, insülin düzeyi artışı veya insülin antagonisti hormonların eksikliği ile ilgili açlık hipoglisemisi, Von Gierke hastalığında glukoz-6-fosfataz eksikliğine bağlı açlık hipoglisemisi, glikojen sentetaz eksikliğine bağlı açlık hipoglisemisi ve glukoneojenezde görevli enzimlerin eksikliklerine bağlı açlık hipoglisemileri tanımlanmıştır. Postprandial hipoglisemiler, nedenlerine bağlı olarak çeşitli sınıflara ayrılabilir: Besinsel hipoglisemi (alimenter hipoglisemi), nörojenik hipoglisemi (fonksiyonel hipoglisemi), reaktif hipoglisemiler (RH), alkol alımına bağlı hipoglisemi, genellikle beslenmeden 2-5 saat sonra ortaya çıkan idyopatik hipoglisemiler tanımlanmıştır Altunışık (17).

Uzun süreli hipogliseminin hiperfajiye ve sonucunda kilo artışına sebep olduğu çok iyi bilinmektedir Dryden et al (18). Düşük glisemik içerikli öğün sonrası düşük insülin ve yüksek leptin seviyesi ile postprandial ortamın daha az besin tüketimi için elverişli olması sağlanmaktadır. Bu durum obezitenin kontrolünü ve onunla ilişkili insülin direnci, tip 2 diyabet oluşumunu engellemektedir Barkoukis et al (19).



Klinik tecrübelerimizde, reaktif hipoglisemi hastalarında vitamin D eksikliğinin düzeltilmesinin semptomlarda azalmaya yol açtığı ve iştah kontrolünde yardımcı olduğunu gözlemlemekteyiz.

VD eksikliği sonucunda leptin seviyesinin azalması, insülin direncinin artması, peptit YY ekspresyonunun azalması nedeniyle tokluk hissinin azalması ve iştahın artmasıyla sonuçlanabilir. Bu durum hiperfaji ve sonucunda postprandial hipoglisemiye sebep olabilir. Postprandial hipoglisemi sonucunda hiperfaji tetiklenmekte, sık yemek yeme oluşabilir. Oluşan kısır döngü kilo artışına sebep olabilir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1.D Vitamini

#### 4.1.1. D vitamini tanımı

Yağda eriyen vitaminler arasında yer almaktadır. Bunun yanı sıra endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildiği için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup sterol olarak adlandırılmaktadır. En büyük etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerine olmaktadır Fidan ve ark (1), Champe et al (2), Bringhurst et al (3). Yakın zamanda, D vitamini (VD) eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bildirilmektedir Fidan ve ark (1), Hollick (4), Hyppönen et al (5).

VD'nin 37 metaboliti mevcut olup bunlardan en iyi bilinen iki formu Vitamin D3 (VD3) (kolekalsiferol-C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O) ve Vitamin D2(VD2) (ergokalsiferol-C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O) dir Zempleni et al (20) . VD2 ve VD3 her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılmaktadır Özkan ve Dörenay (21). VD3 üç adet çift bağa sahiptir ve erime noktası 84-85 °C' dir. UV absorpsiyonu ise 265 nm de maksimumdur ve suuda çözünmemektedir Rucker et al (22). VD2 ise dört adet çift bağa sahip olup kaynama noktası 121 °C'dir. UV absorpsiyon ve çözünebilirliği VD3 ile aynı özelliktedir Armas et al (23). VD ısıya, ışığa ve saklama koşullarına karşı duyarlıdır, VD3 hayvansal kaynaklıdır; ultraviole ışınları yardımıyla deride sentezlenmektedir, VD2 ise bitki ve mantarlardan elde edilmektedir. VD yan zincirindeki farklılık nedeniyle değişik formlara sahiptir ve biyolojik olarak inaktiftir. VD'nin 25 hidroksi (25(OH)D) ve 1,25 dihidroksi (1 α,25 (OH)2D) metabolitleri mevcut olup bunlardan 1α,25 dihidroksikolekalsiferol (1α,25 (OH)2D3) aktif form olarak bilinmektedir. Yapılan araştırmalar insan vücudunda VD3'ün VD2'ye göre çok daha etkili olduğunu göstermektedir Özkorkmaz (24).

#### 4.1.2. D vitamini metabolizması

İnsan vücudunda sentez edilebilen tek vitamindir Yavuz ve ark (25). Normal şartlarda vücuttaki VD'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride üretilmektedir.

Ultraviyole B (UVB) ışınlarının yer yüzeyine ulaşmasını engel olan herhangi bir sebep veya insan derisine geçişine engel olan herhangi bir durum VD eksikliğine neden olmaktadır Özkan ve Dörenay (21).

Derideki melanin pigment yoğunluğu UVB ışınlarını aşırı derecede absorbe ederek VD yapımını azaltmaktadır Özkan ve Dörenay (21).

Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki koruyucu kremlerin kullanımı %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşımına engel olmaktadır Özkan ve Dörenay (21).

Zenith açısı (UVB ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı) da VD sentezini etki etmektedir Özkan ve Dörenay (21).

Güneş ışığı VD sentezi için ana kaynaktır ve yeterince faydalanıldığında ek VD alımına lüzum olmamaktadır Özkan ve Dörenay (21).

290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisiyle epidermiste 7-dehidrokolesterol'un (pro-vitamin D3) nonenzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D3 sentez edilmektedir. Derideki pro-vitamin D3 den VD3'ün sentezi organizmadaki ihtiyaca uygun olarak düzenlenmektedir. Pro-vitamin D3'den previtamin D3 sentezi 15 dakikada gerçekleşerek, en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Previtamin D3' ün VD3' e dönüşümü ise yavaş, ısıya duyarlı olarak izomerizasyon ile gerçekleşmektedir ve bu durum organizmanın ihtiyaca uygun olarak düzenlenmektedir Özkan ve Dörenay (21).

UV ışığa veya solar radyasyon ile uzun süre etkileşim halinde pre-vitamin D3 biyolojik etkisi bulunmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünlerine dönüşmektedir. Bir başka taraftan deride üretilen VD nin fazlası da yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir. Böylece lüzumsuz

VD sentezi önlenerek canlıyı VD intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizması oluşturulmaktadır Hoschberg (26), Özkan ve Dörenay (21).

VD, gıdalardan; VD<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balık ve daha az derecede yumurtada bulunmaktadır. Diyetle alınan VD, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınmaktadır. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşmaktadır Yavuz ve ark (25).

Diyetle alınan veya deride sentezlenen VD biyolojik olarak aktif değildir. VD' nin tüm formları serumda D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DVBP) bağlanarak taşınmaktadır; VD' nin sadece %1-3'ü serbest şekilde bulunmaktadır. VD' nin hedef dokudaki reseptörlerine etki edebilmesi için ilk olarak karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D], sonrasında böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)<sub>2</sub>D] dönüşmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) VD üretiminde anahtardır. Bu enzimin düzenlenmesinde kalsiyum (Ca), paratroid hormon (PTH), fibroblast growth faktör 23 (FGF23) ve fosfor etken olduğu bilinmektedir Özkan ve Dörenay (21), Wacker ve Holick (27), Öngen ve ark (28). PTH, VD seviyesini arttırmaktadır, serum fosfor düzeyi düştüğünde VD sentezi artmaktadır, serum Ca seviyesi azaldığında VD yapımı artışa geçmektedir, FGF 23 VD sentezini azaltmaktadır, FGF23 kemik salgılanmakta böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO<sub>4</sub> kotransportuna sebebiyet vermektedir. FGF23 1,25 (OH)<sub>2</sub>D sentezini azaltmakta ve 24 hidroksilaz enzim aktivasyonunu sağlayarak 1,25 (OH)<sub>2</sub>D'yi inaktif formatına dönüştürmektedir Öngen ve ark (28).

Kan diğer dokulara oranla daha yüksek seviyede VD içermektedir. Yapılan çalışmalarda insan vücudunda en çok yağ dokuda daha sonra kas dokuda VD depolaması olduğu bildirilmektedir Özkorkmaz (24). 1,25(OH)<sub>2</sub>D ince barsak, böbrek ve diğer dokularda bulunan VD reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. VD metabolitleri kanda DVBP ye bağlı dolaşmaktadır. DVBP albumine benzemektedir ve 25 OHD, 1 $\alpha$ ,25 (OH)<sub>2</sub>D ile 24,25 (OH)<sub>2</sub>D'ye yüksek seviyede duyarlılık göstermektedir. Aktif metabolit 1 $\alpha$ ,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (kalsitriol) hücre

içine alınır ve nükleer vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. Bu kompleks retinoid reseptörüyle bir heterodimer oluşturarak, ilgili gen üzerindeki VD duyarlı elemente bağlanmaktadır. Bu olayı transkripsiyon, translasyon izler ve kalsiyum bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi proteinler oluşmaktadır. Nükleer VDR'ler kas, deri, hematolenfopoiyetik ve sinir doku ile üreme, endokrin sistem dokularında bulunmaktadır Özkorkmaz (24). 1,25(OH)2D vitamini, hücre proliferasyonu inhibe etmekte, terminal diferansiasyonu uyarmakta, anjiogenezi inhibe etmekte, insülin üretimini uyarmakta ve renin üretimini inhibe etmektedir Özkorkmaz (24), Yavuz ve ark (25). VD ve metabolitleri birçok dokudaki 24 hidroksilaz enzimiyle inaktive olarak safra kanalıyla atılmaktadır Öngen ve ark (28), Holick ve Binkley (29).

#### **4.1.3. D vitamini fonksiyonu**

1. 1,25(OH)2D Duodenumdan Ca Emilimini arttırmaktadır.
2. 1,25(OH)2D, ileumdan P Emilimini arttırmaktadır.
3. 1,25(OH)2D, böbrekten kalsiyum kaybını azaltmaktadır.
4. 1,25(OH)2D, kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır.
5. 1,25(OH)2D, paratiroid glandlardan PTH yapımını ve salınımını azaltmaktadır..
6. 1,25(OH)2D, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezisi üzerine odaklanmaktadır.
7. 1,25(OH)2D, iyi bir immunomodülatördür.
8. 1,25(OH)2D, insülin sentezini arttırmaktadır.
9. 1,25(OH)2D, renin yapımını azaltmaktadır.
10. 1,25(OH)2D, myokardial kontraktileti arttırmaktadır Öngen ve ark (28).

#### **4.1.4. D vitamininin iskelet fonksiyonu üzerine etkileri**

VD metabolitleri sistemik kalsiyum (Ca) homeostazisinde, bağırsak, böbrek ve kemikteki etkileri ile önemli rol oynamaktadır. Kalsitriol molar bazda en güçlü olan metabolittir. Kalsitriol, oral alınan Ca'un bağırsaktan emilimini, hem de tübüler reabsorpsiyonunu reseptör kaynaklı aktif olarak sağlamaktadır ; normal fizyolojik serum Ca seviyelerinin devamlılığını sağlamaktadır. VD bulunmadığında diyetteki kalsiyumun sadece %10- 15'i ve fosforun %60'ı bağırsaktan emilmektedir. Kalsitriol yalnızca sistemik Ca homeostazisinde değil, çeşitli dokularda intraselüler Ca homeostazisinde de rol almaktadır Sözen (30). Serum Ca düzeyini arttırmaktadır, böylece Ca kemiklerde depo edilmektedir. Kemik rezorpsiyonuna sebep oluyormuş gibi görünse de sonunda kemiklerde Ca depolanmasını arttırmaktadır Özkorkmaz (24).

Ca ve VD'nin eksikliği in utero veya çocuklukta, iskelette maksimal Ca depolanmasını önlemektedir. VD eksikliği ilerlediğinde, paratiroid bezler maksimal olarak uyarılmaktadır, sekonder hiperparatiroidizm gelişmektedir. PTH, 25OHD3'ün metabolizmasını 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> yapımı yönünde arttırmaktadır. Bu da VD eksikliğini daha derinleştirmektedir. PTH aynı zamanda fosfatüriyi de arttırmaktadır, düşük veya düşük- normal fosfor düzeyleri ile yeterli (kalsiyum x fosfor) ürünü oluşamayacağı için osteoblastların yaptığı matriks kollajenin mineralizasyonu yeterli olamaz ve çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalazi oluşmaktadır Sözen (30).

#### **4.1.5. D vitamininin kas fonksiyonu üzerine etkileri**

İnsanlarda sağlıklı bir kas dokusunun devamında VD'nin rolü dört aşamada ele almak olanaklıdır. VD eksikliğinden dolayı oluşan miyopatinin birinci önemli klinik bulgusu proksimal kas zayıflığıdır (kasların kasılma ve gevşeme sürelerinde artış). VD eksikliğinde kaslarda diffüz ağrı, "badi" yürüme, oturma ve merdiven çıkma hareketlerini yapmada zorluk sık gözlemlenen bulgulardır. İkinci olarak; VDR insan kas hücrelerinde eksprese olabilmekte ve VDR aktivasyonu kas hücrelerinde de novo protein sentezini, kas hücrelerinde büyüme ve fonksiyonlarındaki düzelmeyi arttırabilmektedir. Üçüncü olarak; gözlemsel araştırmalarda serum 25(OH)D ile kas

kuvveti ve alt ekstremite fonksiyonları arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Dördüncü olarak; yapılan birçok kontrollü araştırmada VD suplementasyonunun kas kuvveti ve dengesinde artışa sebep olduğu; böylece düşme riskini azalttığı saptanmıştır Özkan ve Dörenay (21).

#### **4.1.6. D vitamininin ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri**

1,25(OH)2D3 güçlü bir immünmodülatördür. Son dönemlerde yapılan insan araştırmaları VD sitokin sisteminin, antimikrobiyal peptidlerin monosit-makrofaj sisteminden jenerasyonunda gerekli olan bir ara madde olduğu olasılığını gündeme getirmiştir (27). İnsan monosit-makrofajlardaki deneylerle bugün, insan monosit-makrofaj Toll like reseptör yolağının, patojenle ilişkili membran örneklerinin aktivasyonu, Mycobacterium tuberculosis'teki gibi mikrobik ajanlarla dökülmesi, bu hücrelerde CYP27 B1 hidroksilaz ve VDR genlerinin ekspresyonunu başlatır Sözen (30), Adams ve Hevison (31).

#### **4.1.7. D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

VD metabolitleri renin-anjiyotensin-aldosteron sistem süpresyonu, antiproteinürik etki, immün modülatör ve antiinflamatuvar etki göstererek renoprotektif etkiler sağlamaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılan klinik araştırmalarda kötü VD durumunun koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk olduğu belirtilmiştir. Aktif VD ve diğer VDR aktivatörleri, kronik böbrek hastalığında mortalite azalması ve kardiyovasküler risk profilinde düzelmeye ilişkili olduğu belirtilmiştir Kızır (6).

#### **4.1.8. D vitamini ve kanser ilişkisi**

VD eksikliği ile kanser arasında ilişki olduğunu düşündüren bazı veriler olduğu halde, günümüzde yüksek doz VD desteğinin kanseri önleyeceği veya tedavi edeceğini söylemeyi sağlayacak yeterli kanıt bulunmamaktadır Yavuz ve ark (25)

Darleen et al (10). VD ve kanser ilişkisini gözlemleyen çalışmaların büyük bir kısmı serum VD seviyesi ile kanser insidansı arasında düşük seviyede bir korelasyon varlığını göstermektedir. Araştırmalar çoğunlukla VD eksikliği olan bölgelerde serum VD seviyesiyle kanser sıklığıyla negatif korelasyon olabileceğine göstererek, serum VD seviyesinin normal olduğu bölgelerde VD' nin kanser insidansına olumlu etkisi belirsizdir Özkan ve Döneray (21). In vitro araştırmalar, aktif VD veya analoglarının hücre proliferasyonunu azaltabildiğini ve bunu sağlamak için çok sayıda geni aktive veya inaktive edebildiğini göstermiştir. Hayvan çalışmalarında, VDR eksikliğinin prekanseröz lezyonlara yatkınlığa neden olduğu belirtilmektedir Yavuz ve ark (25). Tüm bunların ışığında; total kanser mortalitesi ile bazal serum VD konsantrasyonu arasındaki korelasyonu gözlemleyen araştırmaların büyük bir kısmı epidemiyolojik veya eksperimental araştırmalara desteklenmekte olup, büyük seriler tarafından prospektif araştırmalarla dayandırılan sonuçlar değildir. Bu konuda yeni prospektif araştırmalara gerek olduğu düşünülmektedir Özkan ve Döneray (21).

#### **4.1.9. D vitamini ve obezite ilişkisi**

Obezite, genel olarak bedenin yağ kütlesinin, yağsız kütleye oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının istenilen düzeyin üstüne çıkması olarak tanımlanırken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamaktadır. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, respiratuvar ve gastrointestinal sistem hastalıkları, üreme bozuklukları, diyabet, uyku apnesi ve bazı kanser türleri, osteoartritle ilintili olduğu belirlenen, kişilerin yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkileyen, dünya genelinde sıklığı giderek artan, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Aşırı vücut ağırlığı ve obezitenin sebebiyet verdiği hastalıklardan dolayı her sene 2,8 milyon insanın hayatını kaybettiği DSÖ tarafından rapor edilmiştir Kayar ve Utku (32).

Gözlemsel araştırmalarda düşük serum 25(OH)D seviyeleri ile obezite, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom ilişkisi bildirilmiştir. Burada; yağ dokusunda VDR ekspresyonunun gösterilmesi, VD'nin yağda çözünürlüğü ve yağ



dokusunda depolanması, büyük kohort araştırmalarda fazlalaşan vücut yağı oranı ve BKİ ile VD seviyesiyle negatif korelasyon bulunduğunun belirtilmesi, hayvan araştırmalarında VD'nin insülin üretimi ve sekresyonunu modülasyonunun belirtilmesidir Kıdır (6), Oral ve Zusa (33). Başka bir taraftan düşük VD seviyesinin kaslarda oluşturacağı hipotonisite ve sonucunda oluşan hipoaktif yaşam da obeziteye katkıda bulunan etken olabilmektedir Özkan ve Dörenay (21). Aktif VD'nin invitro olarak  $\beta$  hücrelerinde ve fare modellerinde kalsiyum alışverişini stimüle ettiğı belirtilmiştir. Bunun yanısıra, aktif VD' nin yağı hücrelerinde intrasellüler iyonize kalsiyum sinyalizasyonunu modülasyonuna ait, uncoupling protein-2 proteinini inhibasyonunu yaparak lipolizi düşürdüğü ve lipogenezi yükselttiğine ait kuvvetli deliller bulunmaktadır . VDR'si bulunmayan farelerde bütün yağı kitlesinde düşüş, serum leptin seviyesinde düşüş ve enerji tüketiminde yükseliş belirtilmiştir. Yaşa bağımlı olmayan bu farklılıklarda uncoupling protein-1 gen ekspresyonunda yükseliş ve yağısız fenotip eşliketmiştir Kıdır (6), Oral ve Zusa (33). Serum VD seviyesi azaldığında, PTH ve kalsitriol seviyesi artmaktadır. Bunların yüksek olması vücudun yağları harcamaktansa depo etmeyi tercihine sebep olmaktadır . Bu durumda kişinin obez olma riski %40 artmaktadır Oral ve Zusa (33).

#### **4.1.10. D vitamininin diabetes mellitus ile ilişkisi**

Diabetes Mellitus (DM) insülin yetersizliğı, yokluğı ve /veya eksikliğınden dolayı var olan bir metabolizma hastalığı olup yanısıra farklı komplikasyonların eşlik edebildiğı ve bu komplikasyonlara bağı organ ve işlev kaybına neden olan, yaşam kalitesini olumsuz etki eden kronik bir hastalıktır. DM gelişmesinde obezite, birinci dereceden akrabalarda DM hikayesinin bulunması, insülin direnci ile ilgili bir klinik tablo varlığı, öncesinde gizli şeker tanısının olması gibi risk faktörlerinin yanında yanlış beslenme alışkanlığı, virüsler, toksinler, emosyonel stres, yetersiz fiziksel aktivite gibi çevresel ve genetik etkenlerin bulunduğı bildirilmektedir Oral ve Zusa (33).

Son günler yapılmış olan araştırmalarda VD yetersizliğinin DM açısından risk olduğı ve bu yetersizliğin glukoz tolerans bozukluğı ve insülin direnciyle ilişkisi

olduğu gösterilmiştir Oral ve Zusa (34). 1,25(OH)2D3 insülin salınımını düzenlenmektedir. Bu durumun metabolizması belirlenmemiştir. Yapılan meta-analiz çalışmalarında da, bu sonuçlar gözlemlenmiştir. Ahmad ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde Tip 2 diyabet'li (Tip2DM) bireylerde VD seviyesini gösteren 25(OH)D seviyesinin DM bulunmayanlara göre daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu metaanalizde plazmadaki VD düzeyinin insulün direncine etki ettiği ve bu seviyenin yetersiz olduğu zamanlarda insulün duyarlılığı ve salınımının azaldığı ve promonosit hücrelerde de insülin reseptörünü düşürdüğü de bildirilmektedir Sert ve ark (34).

Otoimmün olarak pankreasın beta hücreleri tahribatı sonucunda oluşan Tip 1 diabetes mellitus (Tip1DM)'ta genetik etkenlerin yanısıra, identik ikizlerde konkordansın az olması ve genetik yatkınlığı olan birçok çocukta hastalığın bulunmaması, çevresel etkenlerin de etkileyebileceği düşündürmüştür. Bu çevresel faktörlerden VD'nin önemli olabileceğini düşündüren bazı araştırmalar vardır. Tip 1 DM önlenmesinde VD'nin etkin olduğu, Finlandiya'da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Hayatlarının ilk yılında 2000 IU VD verilen çocuklarda Tip 1 DM oluşma riskinin %78 azaldığı, 31 yıllık takip sonucu anlaşılmıştır . Tip 1 DM'li çocuklarda 25OHD3 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tropik ve subtropik bölgelerde, rakımı yüksek olan yerlerde Tip 1 DM'ye daha yüksek oranda rastlanmaktadır. Tip 1 DM'nin görölme sıklığının, mevsimsel olarak değiştiği, kış ve sonbahar aylarında fazla, yaz aylarında düşük olduğu bilinmektedir. Bu mevsimler ise VD yetersizliğinin daha belirgin olduğu mevsimlerdir. Yapılan bir araştırmada erken çocukluk yaşlarında raşitizmi olanlarda (dolayısıyla bu çocuklar muhtemelen en düşük VD düzeylerine sahip çocuklardır), Tip 1 DM gelişme riski yüksek olarak bulunmuştur. Ek olarak düzenli veya yüksek doz VD verilen çocuklarda Tip 1 DM riskinin azaldığı gösterilmiştir Sözen (30).

#### 4.1.11. D vitamini ve leptin ilişkisi

Leptin, 16 kDa ağırlığında, 167 aminoasit içeren bir polipeptittir. Leptin salınımında vücuttaki yağ hücrelerinin yerleşimi ve büyüklüğü etken olmaktadır. Leptinin kandaki seviyesi vücut ağırlığının azalmasıyla birlikte azalmaktadır. Subkutan yağ dokusunda leptin sentezi, visseral yağ dokusundan daha fazla yapılmaktadır . Erkeklerde kadınlara oranla daha düşük oranda leptin sentezi yapılmaktadır Cesur ve Gökçimen (10) .

Adipozitlerden leptin salınımı düzenli bir şekilde yapılmaktadır. Bunun yanısıra insülin ve glukoz seviyesi ile glukokortikoidler ve proinflamatuvar sitokinler, aşırı yemek, leptin sentezini fazlalastırırken; soğuk, açlık, testosteron ve  $\beta$ -adrenerjik agonistler ise leptin sentezini düşürmektedir. Leptin nöroendokrin işlev, enerji homeostazisi, anjiyogenez, hematopoez, immün ve inflamatuvar cevap, cinsel gelişim, üreme, kemik metabolizması, mide-barsak işlevlerinin düzenlenmesi, yara iyileşmesi, sempatik sinir sistemi faaliyeti, vb pekçok önemli biyolojik fonksiyonu düzenlemektedir. Bunların dışında leptinin esas fizyolojik rolü merkezi sinir sistemine ve beyine mevcut enerji depoları yönünden uyarı vermek ve besin tüketiminin azaltılmasını sağlamaktır. Leptin eksikliği veya duyarsızlığı iştah artışına, aşırı yeme ve kilo artışına ve sonuçta şişmanlığa yol açmaktadır Cesur ve Gökçimen (10).

Leptinin düzenli salınımı yeme zamanlarına göre de değişmektedir. Leptinin vücutta başlıca işlevi, hipotalamusta oreksijenik sinyal iletimini baskılayarak anoreksijenik sinyal iletiminde aktive ederek vücut ağırlığındaki artışa engel olmaktadır. Leptin fizyolojik olarak, sempatik aktiviteyi artırır ve insülin direncini azaltmaktadır. Leptin kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye de sahiptir ve hepatositlerde insülin etkisine antagonist etki göstermektedir. Genel fizyolojik sistemler üzerine etkisine ilaveten pankreas  $\beta$  hücreleri tarafından üretilen insülin salınımının önlenmesinden glukoz taşınmasının uyarılmasına ve platelet agregasyonuna kadar birçok metabolik süreç üzerinde etki gösterdiği bildirilmiştir.

Leptin eksikliği veya insülin direnci durumları insanlarda şişmanlık, diyabet ve kısırlıkla sonuçlanmaktadır Cesur ve Gökçimen (10).

Leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olmaktadır. Gastrointestinal sistemden de öğün boyutunu ve sıklığını düzenlenmesi için beyine sinyaller gelmektedir. Bunların bir kısmı direkt olarak gastrointestinal traktusun gerilmesi sonucu mekanik impulslarla gelirken, büyük çoğunluğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşmaktadır. Vagusla ulaşan hormonal doygunluk sinyalinden ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinin'dir. Leptin ve kolesistokinin uyum içinde çalışmaktadır. Leptin kolesistokinin duyarlılığını arttırmaktadır bunun sonucunda öğün miktarı azaltılmaktadır Aslan ve ark (35). Hipotalamusta en az bir gen tarafından kodlanarak leptin bağlanması ve JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and transcription) yolunun aktivasyonu ile regüle edilen hormon nöropeptid Y (NPY) dir Champe et al (2), Batterham ve Bloom (36), Choi et al (9). NPY enjeksiyonu ile oluşan hiperfajik etki leptin kullanımı ile azalmaktadır Özkorkmaz (24).

Leptin hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını en güçlü uyarıcısı olan NPY.nin salınımını inhibe etmektedir. Böylece iştahın azalmasına, enerji harcanmasında artışa ve sempatik sinir sisteminin aktive olmasına ve neden olmaktadır Gültürk ve Demirkazık (37).

Şimdiye kadar yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmada serum  $1,25(OH)_2D$  ve  $25(OH)D$  düzeyleri ve beden kütle indeksi ( BKİ) arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Düşük VD seviyesinin obeziteye hangi yollarla sebep olduğu bilinmemektedir. Leptinin enerji homeostazındaki yeri bu konuda potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda obez bireylerde serum  $25(OH)D$  düzeyi ve leptin arasında zıt bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Obez bireylerde düşük serum VD ve yüksek serum leptin düzeyi bulunmaktadır bu sonuç bu bilgiyle de tutarlılık göstermektedir. VD yağda çözülebilir, obez bireylerde serum VD

düzeinin düşük olmasının sebebi VD'nin yağ dokusunda depolanması olarak düşünülmektedir. Yağ dokusunda biriken VD'nin adipozitlerdeki leptin ekspresyonunu üzerine etkisi olduğu da düşünülmektedir. Obez bireylerdeki serum leptin ve VD düzeyleri arasındaki negatif ilişkiyi adipoz dokuda bulunan yüksek miktardaki VD nin leptin sekresyonunu uyarmasıyla da ilişkilendirmek mümkündür.

Yapılan çalışmalarda adipozitleri VDR ile donatılmış farelerde leptin sekresyonu artmaktadır, adipozitleri VDR ile donatılmamış farelerde ise leptin sekresyonu azalmaktadır. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D VDR bağımlı yolla adipoz dokudaki leptin üretimini stimüle etmektedir, VD' nin enerji homeostazındaki rolünün leptin sekresyonunun regülasyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir .

Leptin 25-hidroksivitamin D 1 alfa-hidroksilaz enzimini azaltarak 1,25 (OH)<sub>2</sub> D biyosentezine etki etmektedir, bunu FGF-23 yoluyla yapmaktadır. VD'nin serum leptin seviyesin arttırmasının sebebi kendi serum konsantrasyonunu koruma amaçlı bir feedback olabildiği düşünülmektedir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiği düşünülmektedir Kong et al (8).

#### **4.1.12. D vitamini ve peptit yy ilişkisi**

Peptit YY NPY ailesinde bulunan bir hormondur, besin alımına cevap olarak bağırsakların L hücrelerinden salgılanmaktadır. Ayrıca pankreas adacıklarında da üretilmektedir. Salınımın ardından, dipeptil peptidaz 4 bunu Peptit YY (1-2) ve Peptit YY (3-36) olmak üzere iki ana metabolite ayırmaktadır. Peptit YY intestinal motiliteyi ve sekresyonu azaltmaktadır, hipotalamus ve vagal sinirde reseptör ekspresyonu yoluyla besin alımını azaltmaktadır. Plazmadaki Peptit YY (3-36) düzeyi 15 dakika içinde yükselmekte ve yaklaşık 90 dk plasmada kalmaktadır.

İnsanlarda düşük serum Peptit YY miktarı obezite ve insülin direnciyle ilişkilidir Batterham ve Bloom (36), Choi et al (9).

Farelerde yapılan pankreatik adacıklardaki VDR ekspresyonu ve farmakolojik VDR aktivasyonu periferik adacık hücrelerinde Peptit YY ekspresyonunu arttırmaktadır Ozeki et al (38).

#### **4.1.13. D vitamini düzeyleri**

Kişide VD seviyesinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D seviyesine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formdur. Hem VD alımını ve hem de endojen yapımı göstermektedir Bouillon (39).

25 (OH)D seviyesi ; 20 ng/ml D'den azsa VD eksikliği, 21 ile 29 ng/ml aralığındaysa VD yetersizliği, 30 ng/ml'den fazlaysa normal VD düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise VD intoksikasyonu olarak belirlenmiştir Fidan ve ark (1), Michael ve Hollick (40).

#### **4.1.13. D vitamini eksikliği önleme ve tedavi yaklaşımı**

Normal şartlarda insan vücudundaki VD'nin %90-%95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride üretilmektedir. Güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterli miktarda faydalanıldığında ek VD kullanmaya gerek olmamaktadır.

Güneş ışınlarıyla deride VD üretiminde coğrafik ve mevsimsel farklılıklar olduğu bilinmektedir. Yaklaşık 33° enlemin güneyinde ve kuzeyinde bulunan insanlarda kış aylarında VD üretimi neredeyse hiç olmamaktadır Fidan ve ark (1). Bununla birlikte, artan cilt pigmentasyonu, ileri topikal güneş kremleri kullanılması ve yaş gibi farklı etkenler ciltteki sentezi azaltmaktadır Wacker ve Holick (41). Otuz faktörlü güneş koruma (sun protection factor, SPF) kremlerin deride VD sentezini %95-%98 oranında düşürdüğü bilinmektedir. Sekiz SPF güneş kremlerinin bile serum VD seviyesini yoğun olarak düşürdüğü rapor edilmiştir Tsiaras ve Weinstock

(42). 30 yaş altı erişkinlerde UV sonrası VD sentezi yaşlılara göre dört-beş kat fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Güneş ışımasını etkileyen bulutlu hava, hava kirliliği, rakım, mevsim, günün saati, ozon yoğunluğu, deri rengindeki farklılıklar vb etkenler VD kaynağı olarak güneşin kullanılmasını güçleştirmektedir Holick (43).

Endokrin Topluluğu, uygulama rehberlerinde yaş ve altta yatan tıbbi durumlara göre VD eksikliği olan hastalar için çeşitli tedavi stratejileri önermişlerdir Sözen (30).

- 0-1 yaş aralığında VD eksikliği olan bebeklerde; 2000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta VD2 veya D3 altı hafta kadar, bunun sonrasında kan 25(OH)D düzeyini 30 ng/mL'nin üstünde kalabilmesi için 400-1000 IU/gün devam tedavisi,
- 1-18 yaş aralığında VD eksikliği olan çocuklarda; 2000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta VD2 veya VD3 altı hafta kadar, bunun sonrasında kan 25(OH)D düzeyini 30 ng/mL'nin üstünde kalabilmesi için 600-1000 IU/gün devam tedavisi,
- VD eksikliği olan bütün erişkinlerde; 6000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta VD2 veya VD3 sekiz hafta kadar, bundan sonrasında kan 25(OH)D düzeyini 30 ng/mL'nin üstünde kalabilmesi için 1500-2000 IU/gün devam tedavisi,
- Obezlerde, malabsorbsiyon sendromlularında ve VD metabolizmasına etki eden ilaç kullanan bireylerde yüksek doz, en azından 6000-10,000 IU/gün VD ile tedavi ve 3000-6000 IU/gün dozda devam tedavisi önerilmektedir.

Ayda iki kez 50,000 IU VD verilme stratejisi altı yıla kadar herhangi bir toksisite olmaksızın VD eksikliği veya yetersizliğini tedavi etmekte ve rekurrensi önlemektedir Wacker ve Holick (27).

## 4.2. İnsülin Direnci

### 4.2.1 İnsülin tanımı

İnsülin, pankreas Langerhans adacık hücreleri tarafından üretilen bir proteindir. İnsan insülini, iki disülfür köprüsü ile birbirine bağlanmış, 51 amino asitten oluşan iki zincirden (A ve B zincirleri) oluşmaktadır ve A zincirinde 3. bir disülfür köprüsü daha bulunmaktadır. İnsülin sentezinde ilk oluşan yaklaşık 100 amino asitli preproinsülin enzimatik olarak parçalanarak proinsüline çevrilmektedir. Proinsülin, insülin ve bağlayıcı peptid (C-peptid) içermektedir ve hücrelerin golgi kompleksindeki sekretuar granüllerde depolanmaktadır. İnsülin ve C-peptid, portal dolaşıma eşit miktarlarda salgılandığında C-peptidin açlık konsantrasyonu, yarı ömrünün daha uzun olmasından dolayı insülin konsantrasyonlarından 5- 10 kat daha yüksektir. C-peptid biyolojik aktiviteden yoksundur, fakat insülinin yapısını sağlamak için zorunlu gibi görünmektedir.

İnsülin, glukozun yağ ve kas hücrelerine alınımını uyararak depolanmak üzere glikojen ya da yağa çevrilmesini sağlayan, protein parçalanmasını inhibe eden ve karaciğerde glukoz üretimini inhibe edip protein sentezini uyararak anabolik bir hormondur Altunışık (17).

İnsülin, fonksiyonlarını insülin reseptörü sayesinde gerçekleştirir, insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) reseptör üzerinden hareket eder. Hedef hücrelerde postreseptör sinyal yolları ile insülin değişik metabolik etkilerini gösterir. İnsülin reseptörün beta subuniti tirozinkinaz'dır. İnsülin subunitine bağlandığında aktive olur. Kinaz aktivitesi ve otofosforilasyon ile insülinin etkileri ortaya çıkar. İnsülin sekresyonu ve duyarlılığı birbiriyle ilişkilidir. İnsülin direncinde glukoz ve lipid homeostasisi için artmış insülin sekresyonuna ihtiyaç gösterir. Pankreas  $\beta$  hücrelerinde, uygunsuz insülin seviyeleri, signal yollarında bir yetmezlik, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, ve tip 2 diyabet ile sonuçlanmaktadır Özer (44).



Potansiyel sinyal mediyatörleri, glukoz, otoimmün sinirler, serbest yağ asitleri, adiponektin gibi yağ hücre kaynaklı hormonlar ve gut hormonlarından glukagon-like peptid-1 (GLP-1)'dir. GLP-1, insülin sekresyonunu uyaran bir inkretin hormondur. Apoptozu inhibe eder,  $\beta$  hücre mitozunu uyarır, gastrik boşalmayı geciktirir, glukagon sekresyonunu inhibe eder antidiyabetik fonksiyonlarını gerçekleştirir Özer (44).

#### 4.2.2. İnsülin direnci tanımı

İnsülin direnci terimi 1922'de insülinin tedaviye girmesi ile bazı hastalarda hiperglisemiye düzeltmek için aşırı doz insülinin gerektiği durumda kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez Himsworth ve Carr isimli araştırmacılar 1936 yılında obez diyabetiklerde eksojen insüline yetersiz glisemik yanıtla kendini gösteren bu durumu tanımlamak için insülin insensitivitesi (duyarsızlığı) terimini kullanmışlardır. Bu terim insülin direnci ile eş anlamlı kabul edilmektedir. Giderek insülin direncinin içeriği ve önemi artmıştır Altunoğlu (45).

İnsülin direnci eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama insüline karşı biyolojik yanıt olarak, insülinin metabolik etkileri yanında (karbohidrat, lipit, protein, metabolizmasıyla ilgili) mitojenik etkilerini (farklılaşma, büyüme, gen transkripsiyonu, DNA sentezinin düzenlenmesi üzerine olan etkileri) de kapsamaktadır. İnsüline karşı in vivo biyolojik yanıtlar, insülin salınım hızına, insülinin konsantrasyonuna ve dolaşımında kalış süresine bağlı olarak değişmektedir. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücresinden sekrete edilmesi gerekmektedir. Portal yolla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu dokuların hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Reseptöre bağlanan insülin hücre içine girerek hormonun etkisini gerçekleştirecek birseri postreseptör olayı başlatmaktadır. Bu basamakların birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle insülin direnci, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücresel bir bozukluktur. Kısaca insülin direnci hem endojen hemde eksojen insüline normal

biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilmektedir Altunoğlu (45).

Endojen insülin direnci, normal veya artmış kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkili artmış insülin konsantrasyonudur. Burada insülin yapısı ve biyolojik aktivitesi normaldir. Nadiren insülin gen mutasyonu görülebilmektedir. Bu durumda oluşan insülinin bioaktivitesi bozulmuştur, ancak immünoaktivitesi normal olarak devam etmektedir. Eksojen insülin direnci, hastalarda hiperglisemiyi düzeltmek için yüksek doz insülinin gerekli olduğu durum olarak tanımlanabilmektedir Altunoğlu (45).

#### **4.2.3. İnsülin direnci etyolojisi**

İnsülin direnci, edinsel ve kalıtsal mekanizmalar ile gelişim göstermektedir. Kalıtsal nedenler, glukoz transporter, insülin reseptör ve signal proteinlerin mutasyonu ile oluşmaktadır.

Edinsel nedenler, fiziksel inaktivite, sağlıksız diyet, ilaçlar, glukoz toksisitesi, artmış serbest yağ asitleri (SYA) ve yaşlanma ile gelişmektedir . İnsülin direncinin altta yatan nedenleri, reseptörün yerine göre değişmektedir.

Prereseptör sebepler, anti-insülin antikorları ve anormal insülin mutasyonlarıdır. İnsülin reseptörüne ait nedenler, insülin reseptör sayılarının azalması ile tirozinkinaz aktivasyonunun gerçekleşmemesi, insülin bağlanmasının azalması, insülin reseptör bloker antikorları, insülin reseptör mutasyonlarının varlığıdır.

Postreseptör nedenler ise defektif signal transdüksiyonu ve glukoz transporter 4 ( GLUT 4 ) mutasyonlarıdır.

İnsülin direnci nedenleri bir arada sık görülmektedir. Obezite, insülin direncinin çok görülen sebeplerinden biridir, insülin salgısının azalması ve postreseptör anomali ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Diğer reseptör ve postreseptör insülin direnci nedenlerini, Tip A sendromu, leprechaunizm, tip B sendromu, lipodistrofik durumlar, Wermer sendromu, ataksi-telenjiyektazi, pineal hipertrofik sendrom, Rabson-Mendenhall sendromu, olduğu bilinmektedir.

Bazı özel durumlar ve ilaçlar da, insülin direncine sebep olabilmektedir. Örneğin, yaşlanma ile, GLUT-4 üretimi azalmakta ve insülin direnci artmaktadır. Cushing sendromu, akromegali gibi endokrin kaynaklı hastalıklar da insülin direncini arttırmaktadır. Travmalar, ciddi infeksiyonlar, cerrahi girişimler gibi stres durumları, karaciğer sirozu, üremi, diyabetik ketoasidoz da insülin antagonistlerinin üretimini arttırarak insülin direncine neden olmaktadır. Glukokortikoidler, niasin ve proteaz inhibitörleri gibi ilaçlar, siklosporin, , insülin direncine sebep olmaktadır. Artmış glukokortikoid üretimi ve yüksek sodyum alımı insülin direnci ile ilişkilidir Kurşun (46).

#### **4.2.4.İnsülin direnci ölçümü**

Açlık glukoz/insülin taraması, intravenöz glukoz tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glukoz/insülin klemp çalışmalarıyla doğrulanan glukoz, insülin ölçümleriyle insülin direnci tanımlanabilmektedir. OGTT kolay yapılabilen basit bir ölçüm olması, geniş kitlelere uygulanabilmesi ve çok az risk taşıması sebebiyle insülin direncini belirlemek için tercih edilmektedir. Açlık insülin seviyesinin 15 µU/ml'den yüksek veya zirve insülin seviyesinin 150 µU/ml'den yüksek ve/veya OGTT'nin 120. dakikasındaki insülin seviyesinin 75 µU/ml'den yüksek olması hiperinsülinemik seviyelerdir ve insülin direnci tanısı konmaktadır..

OGTT'de insülin direnci pek çok göstereyle değerlendirilebilmektedir. Bu göstergelerden en sık kullanılanları; “fasting glucose/insulin ratio” (FGIR), “homeostatic model assessment of insulin resistance” (HOMA-IR) ve “quantitative insulin sensitivity check index” (QUICKI) Kurşun (46), Balkan (47). HOMA-IR sonucu 2.5 üstü bir değer, insülin direncinin başladığını göstermektedir Özer (44).

**HOMA-IR:**  $\frac{\text{glukoz 0. dk (mmol/l)} \times \text{insülin 0. dk } (\mu\text{IU/ml})}{405}$

405

**FGIR:**  $\frac{\text{glukoz 0. dk (mg/dl)}}{\text{insülin 0. dk } (\mu\text{U/ml})}$

**QUICKI :**  $\frac{1}{\log (\text{insülin 0. dk}) + \log (\text{glukoz 0. dk})}$

#### 4.2.5. İnsülin direnci, diabetes mellitus, metabolik sendrom ilişkisi

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH), glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, gibi sistemik bozuklukların bir araya geldiği ölümcül bir endokrinopati olarak adlandırılmaktadır. Metabolik sendrom ayrıca polimetabolik sendrom, insülin direnci sendromu, ölümcül dördlü, uygarlık sendromu ve sendrom X vb olarak da adlandırılmaktadır WHO (48).

Metabolik sendrom görülme sıklığı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Görülme sıklığı yaşla artış göstermektedir, 60-69 yaş gurubunda % 43.5, 20-29 yaş gurubunda % 6.7 gözlemlenmektedir. TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre, 2000 yılından sonra Türkiye genelinde KAH gelişen hastaların % 53'ü, 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon bireyde metabolik sendrom bulunmaktadır. Yurdumuzda metabolik sendrom prevalansı, kadınlarda ise % 40, erkeklerde % 28dir .

Yurdumuzda, 2004 senesinde yapılmış olan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonucunda 20 yaş ve üstündeki yetişkinlerin metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak belirlenmiştir. Çalışmada erkeklerde metabolik sendrom prevalansı kadınlardan daha düşük bulunmuştur (erkeklerde % 28.8, kadınlarda % 41.1). 2010 senesindeki Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 kişi

çalışmaya alınmıştır, bel çevresi kadınlarda ise > 80 cm, erkeklerde > 94 cm kriter olarak kabul edilmiştir; erkeklerde metabolik sendrom sıklığı %41,4, kadınlardaysa %43,5 olarak belirlenmiştir. Bu araştırmada, yaşın artmasıyla metabolik sendrom prevalansının artışı, 60-64 yaşındaki bireylerde metabolik sendrom prevalansı %57.7 olarak belirlenmiştir. Araştırmanın nihayetinde, kadınların %63.6, erkeklerin %34.5'inde obezite bulunduğu bildirilmiştir Gören (49).

DSÖ 1998 yılında metabolik sendromu, bozulmuş açlık glukozu, diyabet, insülin direnci veya bozulmuş glukoz toleransının beraberinde hipertansiyon (> 160/90 mmHg), santral obezite, hiperlipidemi ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır Balkan (47), Gören (49). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) 2001 senesinde erişkinlerde, Abdominal obezite (kadınlarda >88 cm erkeklerde >102 cm), Düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyesi (HDL )(Erkeklerde <40 mg/dl, Kadınlarda < 50 mg/dl), Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), Hiperglisemi (Açlık kan şekeri >110 mg /dl), Hipertansiyon (Kan basıncı >130-85 mm-Hg ), metabolik sendrom tanısı için beş etkenden üçünün bulunmasının kafi olduğunu bildirmiştir. 2005 senesinde Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin tariflendiği global bir kılavuz yayınlamıştır. Buna göre santral yüksek trigliserid düzeyleri ve obezite insülin direncini işaret etmektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısının konabilmesi için santral obezite mutlaka aranmalıdır, buna ek olarak düşük HDL, yüksek trigliserid, yüksek açlık glukozu, yüksek kan basıncından en az ikisi var olmalıdır WHO (48).

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED) 2005 senesinde hazırladığı metabolik sendrom tanı kılavuzunda; insülin direncini de içeren 1998 DSÖ metabolik sendrom tanı kriterleriyle, IDF'nin 2005 yılında yayımladığı metabolik sendrom kılavuzlarından esinlenerek bir tanı kılavuzu oluşturmuştur. Gören (49).

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri:

- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- Diabetes mellitus veya
- İnsülin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) mg/dl)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda 80 cm)

İnsülin direnci genellikle tip 2 DM olan bireylerde bulunuyor olmasına karşın, çoğunlukla glukoz metabolizmasındaki değişimler oluşmadan yıllar önce mevcuttur. İnsülin direnci geliştiğinde pankreas insülin sekresyonunu artırarak bunu kompanse eder ve böylece kan glukoz düzeyi normal kalmaktadır. Zamanla pankreasın insülin sekresyonu insülin direncinin ortaya çıkardığı ihtiyaçları karşılayamaz ve sonuçta diyabet ortaya çıkmaktadır. Glukoz intoleransının başlangıcı ve diyabet gelişimi arasındaki sürede insülin direncinin etkileri ortaya çıkmaktadır. Vasküler ve metabolik değişimler koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır Gören (49).

Bütün tip 2 DM' lerde insülin direnci bulunmuyorsa da, bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM varlığı da metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk aşamasını karşılamaktadır; bunun yanı sıra ek olarak insülin direncinin bulunması aranmamaktadır. İnsülin direnci öteki risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz riskinde artışa sebep olmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı bulunan bireylerin yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilmektedir.

Yurdumuzdaki diyabet prevalansı ile ilgili önemli veriler Türk Diyabet Çalışması (TURDEP) ile elde edilmiştir. TURDEP Çalışmasında 1997-98 seneleri arasında yurt genelinde 24788 kişi taranmış ve bozulmuş glukoz toleransı %6.7, DM prevalansı %7.2 bulunmuştur. DM kadınlarda daha sık gözlenmiştir. Bu veriler ülkemizdeki DM prevalansının pek çok ülkeninkinden fazla olduğuna işaret etmektedir. TURDEP II çalışması, TURDEP I çalışmasının tekrarı şeklinde, 26499 bireyde Haziran 2010 'da bitirilmiştir. TURDEP I'den sonraki 12 senelik süre zarfında, Türk yetişkin toplumunda DM prevalansı %13.7'ye yükseldiği ve DM prevalansında %90 yükselme olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte, DM 1998 senesine göre yaklaşık 5 yaş erken görülmektedir. DM prevalansındaki yükseliş sadece ülkemize değildir, tüm dünyada DM prevalansı hızla yükselmektedir; ancak, ülkemizdeki artış hızı çok fazladır Gören (49).

Metabolik sendromun tedavisi üç stratejiye dayanmaktadır.

- İnsülin direncini azaltabilen fiziksel aktivite, kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri
- Dislipidemi, hipertansiyon, trombotik risk gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerinin tedavisi
- Glukoz intoleransı ve DM tedavisi Gören (49).

Beslenme tedavisinin amacı insülin direncini ve ona bağlı bozuklukları düzeltmek ve önlemektir. Hastaların vücut ağırlığında %5-10'u kadar kilo azaltılmasının insülin direncini düşürdüğü gösterilmiştir. İnsülin direncinin düşürülmesinde diyetin bileşimi de önemlidir. Diyetin enerjisinin %15'i proteinlerden oluşmalı, balık ve bitkisel kaynaklardan zengin olmalıdır, %55'i karbonhidratlardan sağlanmalı bunlar da tam tahıl ürünlerini içermelidir. Yağlar bütün enerjinin %25-35'ini oluşturmalıdır, enerjinin %15-20'si tekli doymamış yağlardan alınmalı, çoklu doymamış yağ oranı %10 ve altında olmalıdır. Fiziksel egzersiz düzenli anaerobik (kas güçlendirici) egzersizler ve aerobik (yürüme, yüzme, bisiklet) ile insülin direnci ve bağlı klinik tablolarda tedavi edici etkisi bulunmaktadır. Düzenli egzersiz her gün en az 30 dk önerilmektedir Altunışık (17). Düzenli egzersiz, kapillariteyi artırarak ve santral adipoziteyi azaltarak, oksidatif enzimleri ve GLUT-4'ü artırarak, insülin direncinin düşürülmesini önemli derecede

etki etmektedir Kurşun (46). Sigaranın bırakılması da insülin direncini azaltmaktadır Altunoğlu (45). Bütün bunların ışığında, yaşam tarzı değişimleri olarak adlandırılan, fiziksel aktivite artışı ve diyet küçük yaşlardan itibaren önerilmektedir Kurşun (46).

#### 4.2.6. İnsülin direnci ve D vitamini ilişkisi

VD farklı mekanizmalar yoluyla glukoz homeostazında rol oynamaktadır. Hedef hücrelerdeki (karaciğer, iskelet kası, ve adipoz doku) insülin duyarlılığının artırılmasının yanı sıra,  $\beta$  hücre fonksiyonunu da arttırmaktadır. VD  $\beta$  hücrelerini hasar verici immün ataklardan birebir korumasının yanında, indirek olarak ,  $\beta$  hücreleri üzerinde etkisi olan farklı immün hücreleri de (makrofajlar, dentritik hücreler, çeşitli T hücreleri) etkilemektedir.

VD ilişkili gen polimorfizmleri ve insülin direnci ilişkisi;

DVBP geni gen polimorfizmleri ; Bazı çalışmalarda VD metabolitleri taşıyan DVBP varyantlarının bazıları prediyabet ve tip 2 DM açısından yüksek riskle ilişkilendirilmiştir. Buna rağmen, bazı çalışmalarda ilişki bulunmamıştır.

VDR geni gen polimorfizmi ; VDR  $\beta$  hücrelerinde bulunmaktadır ve VD insülin sekresyonu için esansiyeldir. 1990 lardan bu yana pek çok VDR polimorfizmi bulunmuştur. VDR polimorfizminin tip 1 DM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. VDR genotipinin insülin direncine etkisinin; insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı yoluyla olduğu düşünülmektedir.

1  $\alpha$  hidroksilaz geni gen polimorfizmi : 1  $\alpha$  hidroksilaz geni polimorfizminin VD nin tip 2 DM duyarlılığına etkisiyle alakalı olduğu düşünülmektedir.

VD immün sistem üzerine etkisiyle insülin direnci ilişkisi;

VD'nin immüno-regulator fonksiyonu ; VD'nin immün sistemin gelişmesi ve fonksiyonu üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Yetersiz VD ve diğer besin öğelerinin yetersizliğinin oto immün hastalıkların gelişmesinde etkili olduğu bilinmektedir. VD'nin tip 1 DM ve çeşitli otoimmün hastalıkların oluşumunda değiştirilabilen önemli bir çevresel faktör olduğu çeşitli hayvan ve prospektif çalışmalarda gösterilmiştir.



VD'nin insülin direnci oluşumundaki immüno-regulator fonksiyonu : İmmün sistemin  $\beta$  hücre yıkımında önemli bir rolü bulunmaktadır. VDR'nin immün sistem hücreleri üzerinde tespit edilmesi –özellikle antijen sunucu hücreler(makrofaj ve dentritik hücreler ) - ve T hücreler, VD'nin immün-modulator etkisinin bulunmasına sebep olmuştur. VDR çeşitli intraselüler yollarla immün hücrelerin transkripsiyonunu modifiye ettiği, proliferasyon ve diferansiyonlarını etkilediği bilinmektedir.VD, dentritik hücrelerin matürasyonunu azaltmaktadır ve insülin direnciyle sonuçlanan  $\beta$  hücre yapısının bozulmasına sebep olan interlökin-2, interlökin-12, interferon- $\gamma$ , ve tümör nekrozis faktör  $\alpha$  salınımını inhibe etmektedir.

VD, inflamasyon ve insülin direnci : Kronik inflamasyon tip 2 DM riskinin arttıran insülin direncine sebep olmaktadır. Bir çok çalışma sonucunda VD'nin anti-inflamatuar etkisi olduğu bildirilmiştir.

VD'nin glukoz homeostazındaki moleküler etkileri;

İnsülin sekresyonunun kalsiyum ve VD ile stimülasyonu : VD'nin insülin sekresyonunun direk olarak stimüle edebileceğine dair kanıt bulunmaktadır. VD bu etkisini VDR yoluyla göstermektedir. VD bu etkisini sadece kalsiyum miktarı yeterli olduğunda gösterebilmektedir. İnsülin sekresyonu kalsiyum bağımlı bir sekresyondur ve kalsiyum akışındaki değişkenlikler  $\beta$  hücre sekresyon fonksiyonuyla ters ilişki oluşmaktadır.

PTH ile VD ilişkisi : PTH böbreklerde 25- hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünü sağlayan 1  $\alpha$ -hidroksilaz enziminin aktivasyonunu regüle etmektedir. PTH'ın karaciğer, kaslar ve adipozitlerdeki glukoz tutulumunu azaltarak insülin direncine sebep olabileceği düşünülmektedir. PTH'ın hücre membranındaki glukoz transportörü ( GLUT1 ve GLUT4) sayısını azaltarak insülin direncini ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. PTH'ın insülin değişimini baskıladığı ve adipozitlerdeki insülin direncini arttırdığı bilinmektedir. PTH'ın vücut kompozisyonunu arttırarak ve insülin sinyalizasyonunu inhibe ederek insülin duyarlılığına negatif etkisi olduğu düşünülmektedir.

Kas ve obezite ile VD ilişkisi : VD ve PTH bilinen klasik fonksiyonları dışında hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozisi üzerinde de etkileri bulunmaktadır. Bu iki hormon intraselüler kalsiyumun ve çeşitli organlardaki hızlı sinyalizasyondaki kalsiyum seviyesini arttırmaktadır. VD'nin; kas kitlesini arttırıp böylece insülin duyarlılığını arttırarak ve adipozitlerdeki VD seviyesini arttırarak adipoziteyi azaltabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber, VD seviyesinin azalması adipoz dokudan VD ayrılmasını arttırmaktadır Sung et al (50), Teegarden et al (51), Alvarez et al (52).

### **4.3. Hipoglisemi**

#### **4.3.1. Hipoglisemi tanımı**

Kan plazma glukoz düzeyinin 45-50 mg/dl altında olması ile tanımlanmaktadır. Hipoglisemi ile uyarılan semptom ve fizyolojik cevaplar., klinik tabloya bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle Whipple triyadı hipoglisemi tanısı konulmasında önemli bir temel oluşturmaktadır; 1- hipoglisemiyle uyumlu semptomlar, 2- düşük plazma glukoz konsantrasyonu, 3- plazma glukoz düzeyi yükseldiğinde semptomların ortadan kalkması. Hipoglisemi önemli morbidite nedeni olabilmektedir, ağır ve uzun süreli olduğunda letal seyredebilmektedir Braunwald et al (53), Guettier ve Gorden (54).

#### **4.3.2. Sistemik glukoz dengesi ve karşı düzenleme**

Fizyolojik koşullarda, glukoz beyin için zorunlu bir metaolik yakıttır. Diğer organlar ise glukozun yanı sıra yağ asitlerini de enerji olarak kullanabilmektedir. Beyin glukoz sentezleyemez ve glikojen deposu sadece birkaç dakika yeterli olmaktadır. Bu nedenle, sürekli bir glukoz kaynağına gereksinimi bulunmaktadır, glukoz arteryel kandan kolaylaştırılmış difüzyonla alınmaktadır. Plazma glukoz konsantrasyonu fizyolojik sınırların altına düştüğünde kandan beyine glukoz

taşınması, beyin enerji metabolizması ve fonksiyonu için yetersiz hale gelmektedir Braunwald et al (53).

Plazma glukoz düzeyleri besin tüketimi ve aktivite düzeyinde ki büyük farklılıklara rağmen dar sınırlar arasında sürdürülmektedir (60-150 mg /dl). Çeşitli dokuların glukoz kullanımı hızla değişebildiğinden bu hassas dengenin sürdürülmesi kana glukoz akışı regülasyonunun dinamik olmasını gerektirmektedir. Normalde glukozun başlıca kaynağı diyettir. Ancak öğünler arasında veya açlıkta, serum glukoz düzeyleri başlıca glukoneojenez ve karaciğerden glikojen yıkımı ile sürdürülmektedir. Çoğu kişide, karaciğer glikojen deposu plazma glukoz düzeyinin 8 ile 12 saat sürdürülmesi için yeterlidir, ancak egzersiz nedeniyle glukoz gereksinimi artmışsa veya glikojen depoları hastalık veya açlığa bağlı olarak azalmışsa bu süre daha kısa olabilmektedir.

Glikojen depoları boşaldığında glukoz glukoneojenez ile başlıca karaciğerde ve kısmen böbreklerde oluşmaktadır. Glikoneojenez için karaciğer, kas ve yağ dokusundan öncül bileşiklerin koordineli olarak sağlanması gerekmektedir. Kas, laktat, piruvat, alanin ve diğer aminoasitlerin kaynağıdır, Yağ dokusundaki trigliseritler gliserole dönüşmektedir. Gliserol glukoneogenezin ve serbest yağ asitlerinin öncüsüdür, glukoneogenez için asetil KoA'yı harekete geçirir ve beyin hariç diğer dokulara ek bir enerji kaynağı oluşturmaktadır.

Glukoz üretimi ile periferik dokular tarafından alınımı ve kullanımı arasındaki denge hormonlar, nöral yollar ve metabolik sinyaller tarafından hassas bir şekilde kontrol edilmektedir Braunwald et al (53).

Karbonhidrat metabolizması ve bununla birlikte kan glukoz seviyesinin düzelmesi, hormonlarla yönetilmektedir. Bunların en önemlisi insülin ve insüline karşıt etkiye sahip hormonlar (epinefrin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu) ile diğer hormonlardır (somatostatin, tiroksin) Altunışık (17).

İnsülin bu kontrolde merkezi ve baskın rol oynamaktadır. Açlıkta insülinin baskılanması karaciğer ve böbrekte glukoneogeneze, karaciğerde ise glikojen

yıkımına yol açarak glukoz oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Düşük insülin düzeyleri ayrıca periferik dokularda glukoz alım ve kullanımını azaltmakta, lipoliz ve proteolize izin vererek glukoneogenez öncülerinin salınmasına yol açarak alternatif enerji kaynakları sağlamaktadır. Toklukta pankreatik  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımı ile bu olayların tam tersi gerçekleşmektedir. Glikojenoliz ve glukoneogenez inhibe olmakta, böylece hepatic ve renal glukoz çıkışı azaltmaktadır; periferik dokulara glukoz girişi ve kullanımını artmaktadır; lipoliz ve proteoliz engellenmektedir ve substratların glikojen, trigliserit ve proteinlere dönüşümü ile enerji depolanmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda, glukoz dengesinin kontrolünde glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, kortizol ve diğer hormonların rolü daha az önemlidir. Ancak hipoglisemiye cevap oluşturmada bu hormonlar da kritik önem taşımaktadır.

Glukoz seviyeleri hipoglisemi sınırına yaklaştığında karşı düzenleyici hormon cevapları tipik bir sıra ile ortaya çıkmaktadır. Glukagon bunların birincisi ve en önemlisidir. Glukoneogenezi ve glikojenolizi uyarır. Özellikle glukagon yetersiz olduğunda, epinefrin de hipoglisemiye akut cevap oluşturmada önemli bir rol üstlenmektedir. Glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarırken insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımını kısıtlamaktadır. Süresi fazla olan hipoglisemilerde kortizol ve büyüme hormonu da glukoz kullanımını azaltıp, üretimini desteklemektedir Braunwald et al (53).

#### **4.3.3. Hipogliseminin klinik belirtileri**

Hipogliseminin semptomları ve bulguları iki grupta toplanmaktadır. Adrenerjik (hiperepinefrinik) belirtiler ve nöroglükopenik belirtilerdir. Adrenerjik belirtilerin nöroglükopenik belirtilerden daha önce ortaya çıkması beklenmektedir. Kan glukozundaki düşüklük ani olursa adrenerjik belirtiler daha erken ortaya çıkmaktadır. Hipogliseminin uzun sürede oluşması halinde ise ön planda nöroglükopenik belirtiler gözlenmektedir. Adrenerjik fazlalığa bağlı taşikardi, anksiyete, terleme, bulantı, irritabilite, fenalık hissi vb. belirtiler görülmektedir.

Nöroglikopenik belirtiler ise; konfüzyon, baş dönmesi, ataksi, bilinç depresyonu, stupor, fokal nörolojik değişiklikler ve komadır.

Santral sinir sistemi için enerji kaynağı glukoz olduğundan hipoglisemi gelişince bilinç değişikliği, letarji, konfüzyon, ajitasyon, cevapsızlık gibi nörolojik diskfonksiyon bulguları beklenmektedir. Tipik semptomlar terleme, anksiyete, bulantı, konfüzyon, konuşma bozukluğu, bulanık görme, baş ağrısı, letarji ve koma olarak sıralanabilmektedir. Kranial sinir tutulumu, hemipleji, nöbet geçirme, deserebre postür ortaya çıkabilmektedir Karcioğlu ve Ünverir (55), Cordle (56), Rosen ve Barkin (57)

#### **4.3.4. Hipogliseminin etyolojisi**

Postabsorbtiv (açlıkta görülen) hipoglisemiler : Adacık adenomu, karsinomu, hiperplazisi, hiperinsülinemik, pankreas dışı insülin salgılayan neoplaziler, nesidioblastozis.

Normoinsülinemik : Alkol hipoglisemisi, karaciğer hastalıkları, sepsis, kontrinsüliner sistem yetersizliğiyle gelişen endokrin hastalıklar, glukojen depo yetersizliği, pankreas dışı neoplaziler, ağır egzersiz, insülin reseptör antikorları, insülin antikorları, ilaca bağlı hipoglisemiler.

Postprandiyal (stimulatif ya da reaktif) hipoglisemi : Alimanter, idyopatik fonksiyonel, endokrin yetersizlik , prediabetik fonksiyonel.

Yapay hipoglisemiler : Oral antidiabetik uygulaması, insülin uygulamaları, polisitemi, lösemi,

Çocukluk çağında hipoglisemi : Metabolik substratların üretim ve kullanım hataları, hormon sekresyonu anomalisi, substrat kullanım bozukluğu Korugan (58).

#### 4.3.5. Postprandiyal (reaktif ) Hipoglisemi

Sadece öğünlerden sonra meydana gelmekte ve kendi kendini sınırlamaktadır. Özellikle karbonhidratça yoğun bir öğünden 3-5 saat sonra ortaya çıkan hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır Braunwald et al (53), Korugan (58). Postprandial hipoglisemiler, nedenlerine bağlı olarak çeşitli sınıflara ayrılabilir: Besinsel hipoglisemi (alimenter hipoglisemi), nörojenik hipoglisemi (fonksiyonel hipoglisemi), reaktif hipoglisemiler, alkol alımına bağlı hipoglisemi, genellikle beslenmeden 2-5 saat sonra ortaya çıkan idyopatik hipoglisemiler tanımlanmıştır Altunışık (17).

İdyopatik reaktif hipoglisemi de glukoz uyarısına aşırı bir insülin cevabı verilmektedir.  $\beta$  hücresinde glukozu aşırı duyarlık olarak bu durumda geç dönemde bir hipoglisemik atak ortaya çıkmakta, adrenerjik semptomların ön planda olduğu bu hipoglisemik atak ek bir besin alınmasıyla kendiliğinden ortadan kalkmaktadır Korugan (58).

Pek çok hasta reaktif hipoglisemisi olduğunu söylese de, semptomların ortaya çıktığı andaki kan glukoz seviyesi düşük bulunmamaktadır. Patolojik reaktif hipogliseminin tanımlanabilmesi için postprandiyal glukoz seviyesi tek başına yeterli bulunmamaktadır.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucu plazma glukoz seviyesi 50 mg/dl olan hastaların %10-30 kadarında test sonuna kadar semptomlardan herhangi biri oluşmamaktadır Guettier ve Gorden (54). Uzun süreli hipogliseminin hiperfajiye ve sonucunda kilo artışına sebep olduğu çok iyi bilinmektedir Dryden et al (18). Düşük glisemik içerikli öğün sonrası düşük insülin ve yüksek leptin seviyesi ile postprandial ortamın daha az besin tüketimi için elverişli olması sağlanmaktadır. Bu durum obezitenin kontrolünü ve onunla ilişkili insülin direnci, tip 2 diyabet oluşumunu engellemektedir Barkoukis et al (19).

1955 yılında Mayer ve arkadaşları kan glukoz düzeyindeki değişikliklerin hipotalamustaki enerji alımını kontrol eden glukoreseptörleri etkilediğini bildirmiştir

Flint (59). Yüksek glisemik indeksli besinler ( patates,pirinç gibi), postprandiyal glisemik modelinde belirgin bir azalmaya sebep olmaktadır. Kısa bir süreliğine bir yükselme görülse de ikinci saatte kan glukozunda düşüş meydana gelmektedir. Düşük glisemiks indeksli besinler kan glukozunda daha yavaş yükselme ve düşüş göstermektedir Arumugama (60).

Yakın geçmişte, öğün sonrasında anlamlı semptomlar gösteren hastaların (anksiyete, halsizlik, titreme, terleme, çarpıntı) besinin sindirimine karşı fonksiyonel hiperinsülinizm veya fonksiyonel hipoglisemi şeklinde bir reaksiyon gösterdiği düşünülmektedir. Tanının konulması için hastaların OGTT sonucunda kan glukozunun < 50 mg/dl olmasıyla birlikte bu semptomların oluşması beklenmektedir. Fakat, normal örneklerin %10'nunun en düşük kan glukoz konsantrasyonunu 4-6 saatte göstermesi; test sırasında kan glukoz konsantrasyonu ve semptomların oluşması arasında bir korelasyonunun bulunmaması; postprandial adrenerjik semptomlu bazı hastaların şeker yerine plasebo ile benzer semptomlara sahip olması; semptomlar sırasında veya kan glukozu düşükken serum epinefrin ve kortizol seviyesinin yükselmemesi, kan glukozundaki düşüşün karşıt düzenlemeleri aktive etmesikte yeterli olmamasını; OGTT ve karışık bir öğün sonrası kan glukoz seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışma sonucunda, kan glukozu <50 mg/dl olup hipoglisemisi olan hastaların hiç birinde karışık öğün sonrasında, elektroenseleografi sonucunda hipoglisemiye dair hiçbir belirti elde edilmemesi; bazı hastaların postprandial hipoglisemi sırasında yapılan ölçümde düşük kan glukoz seviyesinin bulunması; OGTT' nin RH tanısının konmasında yetersiz olduğunu göstermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı bazı eksperler fonksiyonel hipogliseminin gerçek bir hipoglisemik rahatsızlık olmadığını düşünmektedir. Bu rahatsızlığın postprandial sendrom olarak adlandırılması uygun görülmektedir Service et al (61).

Çocuklarda postprandiyal hipoglisemi, kalıtsal früktoz intoleransı ve galaktozemi gibi bazı nadir görülen karbonhidrat metabolizması enzim kusurlarında ortaya çıkmaktadır. Reaktif hipoglisemi, besinin mideden ince bağırsağa hızlı pasajına yol açan mide cerrahisi geçirmiş bazı kişilerde de görülebilmektedir. Bu tip alimenter hpoqlisemi postprandiyal plazma glukoz düzeyinde hızlı bir yükselmeye ve ince bağırsak iç salgısının serbestleşmesine yol açmaktadır. Abartılı bir insülin

cevabı ve takiben hipoglisemi uyarılmaktadır. Etkinliği henüz kontrollü çalışmalarla gsterilmemeiş olmasına rağmen, reaktif hipoglisemi tedavisinde karbonhidrat sindirimi ve sonuç olarak bağırsaktan glukoz emilimini geciktiren  $\alpha$ - glukosidaz inhibitörü kullanımı düşünülebilmektedir Braunwald et al (53).





## 5. MATERYAL VE METOD

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Medipol Hastanesi Endokrin Polikliniği hasta kan biyokimya arşivi retrospektif olarak taranmıştır. Eş zamanlı olarak,

1. 25 (OH) D vitamini
2. Oral glukoz tolerans testi (3 saatlik) Açlık kan şekeri , 2. ve 3. Saatleri
3. İnsülin

bakılan hastaların verileri incelenmiştir. Bu verilerin ölçüldüğü tarih gün ay yıl olarak kaydedilmiştir.

OGTT ve insülin testleri için örnek alınmadan önce hastaların 10-12 saat aç olmaları istenmiştir.

Oral glukoz tolerans testi 75 g glukoz ile yapılan, 30., 60., 90., 120., 180. dakikalarda kan glukoz düzeyine bakılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Postprandial kan glukoz düzeyi farkları hesaplanmıştır. İnsülin direncini göstermede HOMA-IR esas alınarak, bu değer, açlık kan glukozu × açlık insülin formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

$$405$$

HOMA-IR değeri  $\geq 2,5$  insülin direnci olarak değerlendirilmiştir.

Biyokimyasal tetkiklerden 25(OH) D vitamini Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (MÜTF) Laboratuvarı'nda, Roche Cobas 6000 C 601 marka model otoanalizör cihazında, Vitamin D Total kitleri kullanılarak, elektrokemilüminesans bağlama yöntemi ile, insülin düzeyi ise MÜTF Hastanesi Laboratuvarı'nda Roche Cobas 6000 C 601 marka model otoanalizör cihazında, Insulin kitleri kullanılarak, elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemi kullanılarak, Glukoz MÜTF Hastanesi Laboratuvarı'nda Roche Cobas 6000 C 501 marka model otoanalizör cihazında, Glucose kitleri kullanılarak heksokinaz ile birlikte enzimatik referans yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. 25(OH) D vitamini

Medipol Hastanesi(MH) Laboratuvarı'nda, Roche Hitachi Cobas e 411 marka model otoanalizör cihazında, Vitamin D Total kitleri kullanılarak, elektrokemilüminesans bağlama yöntemi ile, insülin düzeyi ise MH Hastanesi Laboratuvarı'nda Roche Hitachi Cobas e 411 marka model otoanalizör cihazında, Insulin kitleri kullanılarak, elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemi kullanılarak, Glukoz MH Laboratuvarı'nda Roche Cobas INTEGRA 400 plus marka model otoanalizör cihazında, Glucose kitleri kullanılarak hegzokinaz ile birlikte enzimatik referans yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 13.05.2016 tarih ve 251 karar numarası ile etik ve bilimsel yönden uygunluk onayı alınmıştır (Ek-1).

### **İstatistiksel değerlendirme**

Verilerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde, bilgisayar ortamında IBM Statistics 20.0 (SPSS) istatistik paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçülmüştür. İstatistiksel değerlendirilmelerde normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki ortalamalarının değerlendirilmesinde Bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki ortalamalarının değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenin ikiden fazla grup arasındaki ortalamalarının değerlendirilmesinde ANOVA, ikili değerlendirmelerde ise Tukey HSD testi kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin birbirleri arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. İki kategorik değişkenin oransal karşılaştırılmasında ise chi-square testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık  $\alpha < 0,05$  seviyesinde test edilmiştir.

## 6. BULGULAR

Çalışmamıza dahil olan bireylerin yaş ortalaması 37 olup, 73'ü kadın, 36'sı erkektir.

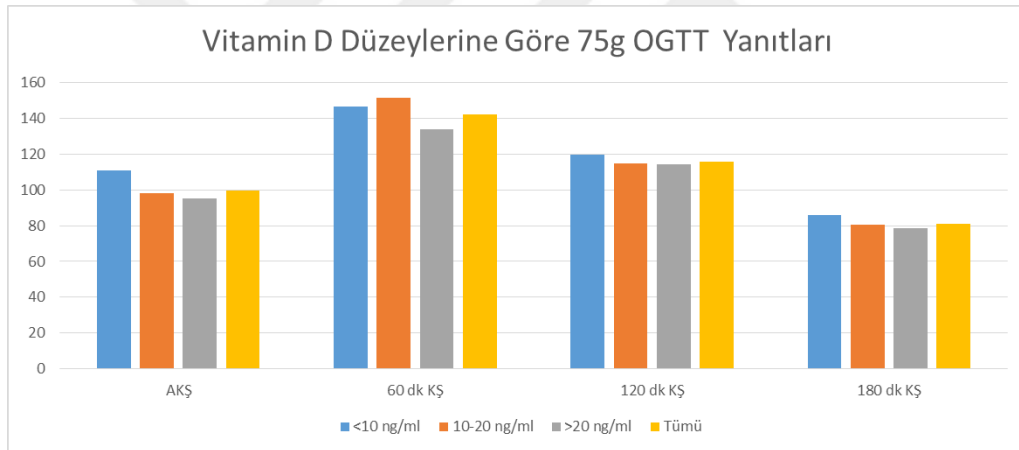
**Tablo 6.1.** Hasta verileri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviation
Yaş	109	20,1	77,5	37,372	11,1125
AKŞ	109	77,0	231,0	99,779	18,8158
30 dk KŞ	25	96,0	253,0	152,584	37,1911
60 dk KŞ	109	64,0	285,0	142,249	50,4748
90 dk KŞ	23	85,5	243,6	135,265	43,8035
120 dk KŞ	108	52,0	242,0	115,496	32,7750
180 dk KŞ	109	11,0	151,0	80,908	22,1743
Açlık insülin	107	2,62	249,90	14,6464	23,74808
HOMA-IR	107	,6	142,5	4,395	13,5889
Vitamin D	109	3,08	69,19	21,0571	13,31327
0dk-30dk farkı	25	-98,7	86,4	45,456	38,6273
30dk-60dk farkı	25	-77,3	58,4	2,144	38,8321
60dk-90dk farkı	23	-21,4	85,4	14,996	29,6923
90dk-120dk farkı	22	-9,0	134,5	26,918	34,1405
120dk-180dk farkı	108	-34,0	142,0	34,640	31,0602
0dk-60dk farkı	109	-37,0	185,0	42,470	47,1377
0dk-90dk farkı	23	-33,5	126,9	32,604	40,6212
0dk-120dk farkı	108	-86,0	141,0	15,674	32,9139
0dk-180dk farkı	109	-123,1	53,0	-18,871	26,0812
60dk-120dk farkı	108	-35,0	150,8	27,224	35,8512
60dk-180dk farkı	109	-27,0	204,0	61,340	52,3686
90 dk-180 dk farkı	23	-15,2	155,2	52,574	48,5599

Çalışmaya dahil bireylerde VD düzeyleri 9 kişide (%8,25)  $\leq 5$  ng/ml, 16 kişide (%14,6) 5-10 ng/ml, 35 kişide (%32,11) 10-20 ng/ml, 27 kişide (%24,77) 20-30 ng/ml, 22 kişide (%27,5)  $>30$  ng/ml' dir.

Çalışmada bulunan bireylerin n=9 (%3,6) DM (OGTT 2. Saat  $\geq 200$  mg/dl); n=15 (%13,76) bozulmuş glukoz intoleransı (OGTT 2. Saat 140-199 mg/dl); n=60 (%55,4) insülin direnci (HOMA-IR  $\geq 2,5$  ); n=89 (%81,6) (0.dk $>60$ .dk veya 120.dk veya 180.dk) veya n=84 (120.dk $<60$ .dk) relatif hipoglisemi olduğu tespit edilmiştir.

OGTT'de 4 hastada (2 kadın, 2 erkek) 180.dakikada hipoglisemi ( $<50$ ). Bu hastaların D vitamini ortalaması 10,47 (4.75-16,45), insülin düzeyi ortalama 15,9 (5,17-28,9), açlık kan şekeri değerleri ortalama 100 (92-105) birinci saat kan şekeri 167 (134-201), ikinci saat kan şekeri 109,8 (82-147) bulundu.



**Şekil 6.1.** Vitamin D düzeylerine göre OGTT yanıtları

**Tablo 6.2.** Herhangi bir saatte AKŞ'ye göre relatif hipoglisemisi olan veya olmayanların insülin direnci ve D vitamini düzeyleri karşılaştırılması

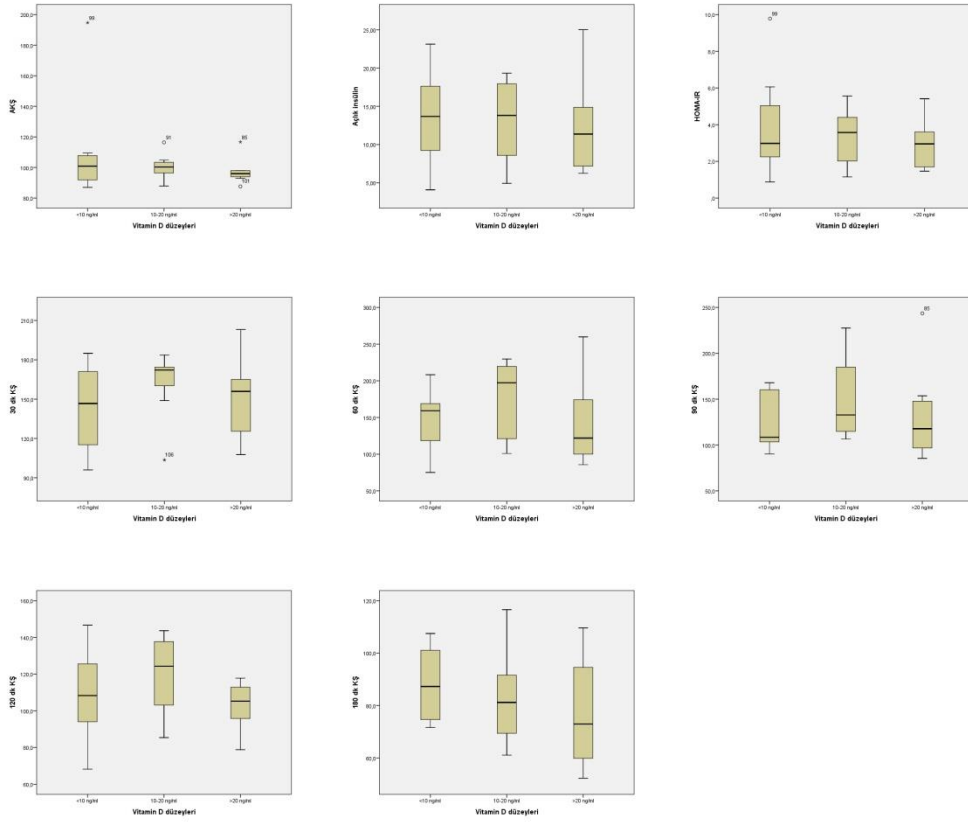
	İnsülin Direnci		p	D Vitamini(ng/ml)		p
	Ort.	SS		Ort.	SS	
60.dk-120.dk-180.dk >0.dk	2,72	1,01	0,541	19,28	13,24	0,512
60.dk-120.dk-180.dk <0.dk	4,76	14,97		21,46	13,37	

60.dk veya 120.dk veya 180.dk kan glukoz değeri 0. dk kan glukoz değerinden küçük olan bireylerin insülin direnci değerleri ve 60.dk veya 120.dk veya 180.dk kan glukoz değeri 0. dk kan glukoz değerinden büyük olan bireylerin insülin direnci ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2).

**Tablo 6.3.** Herhangi bir saatte AKŞ'ye göre relatif hipoglisemisi bulunma sıklığının D vitamini düzeyi gruplarına dağılımının karşılaştırılması

		60.dk-120.dk-180.dk > 0.dk	60.dk-120.dk-180.dk < 0.dk	p	
D vitamini grupları (ng/ml)	0-9.99	7	18	0,345	
		28,0%	72,0%		
		35,0%	20,2%		
	10-19.99	6	29		
		17,1%	82,9%		
		30,0%	32,6%		
	20+	7	42		
		14,3%	85,7%		
		35,0%	47,2%		
	Toplam	20	89		109
		18,3%	81,7%		100,0%
		100,0%	100,0%		100,0%

Herhangi bir saatte AKŞ'ye göre relatif hipoglisemisi bulunma sıklığının D vitamini düzeyi gruplarına dağılımında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 3)



**Şekil 6.2.** Vitamin D gruplarına göre kan şekeri dağılım grafikleri

**Tablo 6.4.** İnsülin direnci olanlar ve olmayanlarda herhangi bir saatte açlık kan şekeri göre relatif hipoglisemi varlığı ve sıklığının karşılaştırılması

		HOMA-IR $\geq 2,5$		Total	p
		HOMA-IR < 2,5	HOMA-IR $\geq 2,5$		
Relatif Hipoglisemi	Relatif hipoglisemi yok	7	12	19	0,551
	Relatif hipoglisemi var	39	49	88	
Total		46	61	107	

İnsülin direnci olan (HOMA-IR  $\geq 2,5$ ) ve olmayan hastalarda herhangi bir saatte hipoglisemi bulunma sıklığı farklı değildi (Tablo 4).

**Tablo 6.5.** İkinci saat kan glukozu değeri birinci saat kan glukozundan düşük olan bireylerin D vitamini gruplarına göre dağılımının karşılaştırılması

		60.dk≤120.dk	60.dk>120.dk	Total	
D vitamini grupları (ng/ml)	0-9.99	3	22	0,030	
		12,0%	88,0%		
		12,0%	26,2%		
	10-19.99	5	30		
		14,3%	85,7%		
		20,0%	35,7%		
	20+	17	32		
		34,7%	65,3%		
		68,0%	38,1%		
	Total	25	84		109
		22,9%	77,1%		100,0%
		100,0%	100,0%		100,0%

D vitamini düzeyi düştükçe, birinci saat kan glukozu değerinin ikinci saat kan glukozu değerinden yüksek olma sıklığı artış göstermektedir (p=0,030) (Tablo 5).

**Tablo 6.6.** İkinci saat kan glukozu değeri birinci saat kan glukozundan düşük olan bireylerin D vitamini, insülin direnci düzeyi ve yaşa göre değerlendirilmesi

	İnsülin Direnci			D Vitamini			Yaş		
	Ort.	SS	P	Ort.	SS	P	Ort.	SS	P
60.dk ≤ 120.dk	2,47	1,06	0,053	27,26	14,74	0,007	38,27	12,65	0,648
60.dk > 120.dk	4,95	15,39		19,21	12,36		37,11	10,68	

60.dk kan glukoz düzeyi 120.dk kan glukozu düzeyinden büyük olan bireylerin kan D vitamini düzeyi ortalaması  $27,26 \pm 14,74$  dür, 60.dk kan glukozu düzeyi 120.dk kan glukozu düzeyinden küçük olan bireylerin kan D vitamini düzeyi ortalaması  $19,21 \pm 12,36$  dir. İki grubun D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,007). İnsülin düzeyleri ve yaşlar arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 6).

**Tablo 6.7.** D Vitamini düzeyinin mevsimsel olarak değerlendirilmesi

	D Vitamini		p
	Ort.	SS	
Kış	18,00	12,94	0,059
İlkbahar	20,47	14,71	
Yaz	20,15	9,44	
Sonbahar	27,62	13,80	

D vitamini düzeyleri mevsimler bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7). D vitamin düzeyleri Sonbaharda en yüksek, kışta en düşük olup, aralarındaki fark anlamlıdır ( $p=0,038$ ) (Tablo 8)

**Tablo 6.8.** Mevsimlerin D Vitamini düzeylerinin ikili karşılaştırılması

Mevsim		Ortalama Fark	p
Kış	İlkbahar	-2,47143	0,871
	Yaz	-2,15079	0,930
	Sonbahar	-9,62261	0,038
İlkbahar	Kis	2,47143	0,871
	Yaz	0,32064	1,000
	Sonbahar	-7,15118	0,212
Yaz	Kış	2,15079	0,930
	İlkbahar	-0,32064	1,000
	Sonbahar	-7,47182	0,234
Sonbahar	Kış	9,62261	0,038
	İlkbahar	7,15118	0,212
	Yaz	7,47182	0,234



**Tablo 6.9.** Herhangi bir saatte AKŞ'ye göre relatif hipoglisemisi bulunma sıklığının mevsimlere göre dağılımının karşılaştırılması

			p	
	60.dk-120.dk veya180.dk > 0.dk	60.dk-120.dk veya180.dk < 0.dk		
Mevsimler	Kış	7	28	0,467
		20,0%	80,0%	
		35,0%	31,5%	
	İlkbahar	5	25	
		16,7%	83,3%	
		25,0%	28,1%	
	Yaz	2	20	
		9,1%	90,9%	
		10,0%	22,5%	
	Sonbahar	6	16	
		27,3%	72,7%	
		30,0%	18,0%	
Total	20	89	109	
	18,3%	81,7%	100,0%	
	100,0%	100,0%	100,0%	

Kan glukozu 0.dk'dan düşük olanlarla yüksek olanlar mevsimler bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,467). Her mevsimde 60.dk-120.dk veya 180.dk kan glukozunun 0.dk kan glukozundan küçük olma oranı büyük olma oranına göre daha fazladır (Tablo 9).

**Tablo 6.10.** İkinci saat kan glukozu değeri birinci saat kan glukozundan düşük ve yüksek olan bireylerin mevsimsel olarak dağılımı

		60.dk≤120.dk	60.dk>120.dk	P
Mevsimler	Kış	5	30	0,078
		14,3%	85,7%	
		20,0%	35,7%	
	İlkbahar	8	22	
		26,7%	73,3%	
		32,0%	26,2%	
	Yaz	3	19	
		13,6%	86,4%	
		12,0%	22,6%	
	Sonbahar	9	13	
		40,9%	59,1%	
		36,0%	15,5%	
Total	25	84	109	
	22,9%	77,1%	100,0%	
	100,0%	100,0%	100,0%	

60. dakika kan glukozu 120. dakika kan glukozundan düşük olanlar ve yüksek olanlar mevsimler bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır(p=0,078). Her mevsimde 60.dk glukozunun 120.dk kan glukozundan büyük olma oranı küçük olma oranından daha yüksektir (Tablo 10).

**Tablo 6.11.** 60.dk-120.dk Kan Glukozu Farkı En Yüksek Olan Bireylerle, 60.dk-120.dk Kan Glukozu En Düşük Olan Bireylerin D Vitamini, İnsülin ve İnsülin Direnci Karşılaştırılması

	D vitamini		p	İnsülin		p	İnsülin Direnci		p
	Ort.	SS		Ort.	SS		Ort.	SS	
60-120 En küçük %25	25,98	14,93	0,094	10,82	4,08	0,001	2,52	1,03	<0,001
60-120 En büyük %25	19,48	13,28		16,39	6,82		4,40	2,09	

60-120. dakika farkının en küçük 27 değeri ile en büyük 28 değerine denk gelen D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). İnsülin ve HOMA-IR değerleri ise 60-120 dk değeri arasındaki fark en büyük olanlarda daha yüksektir (Tablo 11).

**Tablo 6.12.** 60.dk-180.dk Kan Glukozu Farkı En Yüksek Olan Bireylerle, 60.dk-180.dk Kan Glukozu En Düşük Olan Bireylerin D Vitamini, İnsülin ve İnsülin Direnci Karşılaştırılması

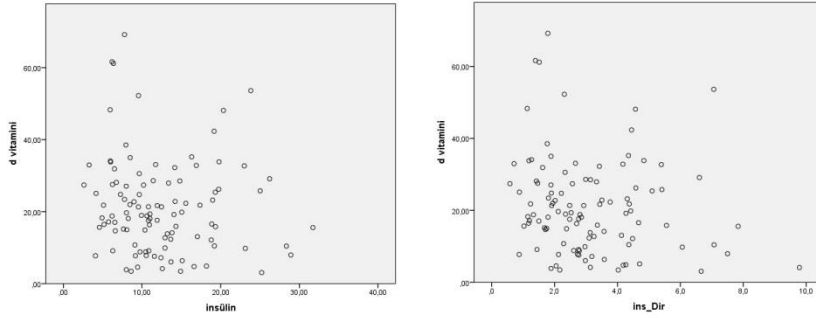
	D vitamini		p	İnsülin		p	İnsülin Direnci		p
	Ort.	SS		Medyan	Min-Maks		Medyan	Min-Maks	
60-180 En küçük %25	22,95	13,04	0,358	8,98	5,11-18,19	<0,001	2,02	1,13-4,35	<0,001
60-180 En büyük %25	19,60	13,76		17,70	5,17-249,90		4,31	1,17-142,54	

60-180. dakika farkının en küçük 27 ve en büyük 28 değerine denk gelen D vitamin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 60-180. dk farkının en küçük olan 27 ve en büyük olan 28 bireydeki insülin ve HOMA-IR medyanları anlamlı farklı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). En büyük 60-180 dk kan glukozu farkına sahip olan çeyrekte, medyan insülin ve HOMA-IR daha yüksektir.

**Tablo 6.13.** 120.dk-180.dk Kan Glukozu Farkı En Yüksek Olan Bireylerle, 120.dk-180.dk Kan Glukozu En Düşük Olan Bireylerin D Vitamini, İnsülin ve İnsülin Direnci Karşılaştırılması

	D vitamini		p	İnsülin		p	İnsülin Direnci		p
	Ort.	SS		Ort.	SS		Ort.	SS	
120-180 En küçük %25	17,41	12,39	0,271	10,54	5,05	0,001	2,55	1,37	0,001
120-180 En büyük %25	21,30	13,48		16,15	7,02		4,08	1,89	

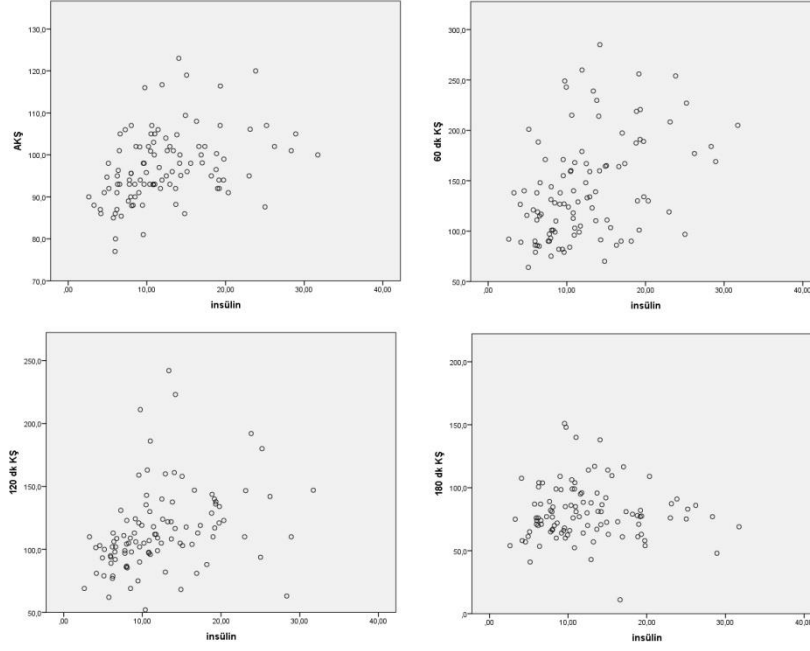
120-180. dakika farkının en küçük çeyrekteki (n=27) bireylerle en büyük olduğu (n=28) bireyler arasında D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu gruplar arasında insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı farklıdır (p=0,001). En büyük 120-180 kan glukozu farkına sahip olan çeyrekte, medyan insülin ve HOMA-IR daha yüksektir.



**Şekil 6.3.** D Vitamini Düzeyi ve İnsülin ve HOMA-IR Dağılımı

D vitamini ve insülin direnci düzeyleri normal dağılıma uymadığı için aralarındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyonu kullanılmıştır. Korelasyon analizi sonucunda VD ile insülin direnci arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $r=-0,204$ ,  $p=0,035$ ) (Şekil 3).

D vitamini, insülin ve OGTT Kan Glukozu düzeyleri, OGTT kan glukozu farkları ve çalışmaya katılan bireylerin yaşları arasındaki ilişkiye bakılmıştır. D Vitamini ve 0. dk kan glukozu arasında orta derecede negatif bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,009$ )( $r=0,248$ ). D vitamini ile diğer kan glukoz değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Yalnızca 60-120.dak değişimi ile zayıf bir korelasyon mevcuttur ( $p=0,049$   $r=-0.190$ ).



**Şekil 6.4.** İnsülin düzeylerine göre OGTT değerlerinin dağılım grafiği

İnsülin ve 0. dk kan glukozu arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmuştur ( $p=0,00$ )( $r=0,71$ ). İnsülin ile 30.dk, 60. dk, 120.dk kan glukozları arasında pozitif korelasyonlar mevcutken, 180. dk ile korelasyonu yoktur (sırayla  $p=0,003$   $r=0,572$ ;  $p=0,011$   $r=0,246$ ;  $p=0,009$   $r=0,254$  ve  $p=0,059$ ). İnsülinin açlık kan şekeri (AKŞ) ile korelasyonu en yüksek olup, diğer korelasyonları da AKŞ'ye bağımlı görülmektedir. AKŞ'ye göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizinde insülinin 30.dk. kan glukozu hariç diğer kan glukozu değerleriyle bir korelasyonu kalmamaktadır.

Yaşın AKŞ ile korelasyonu yokken, 30-60-90-120. dk kan şekeri glukoz değerleri ile orta ve yüksek dereceli korelasyonları mevcuttur ( $p=0,093$ ;  $p=0,023$   $r=0,456$ ;  $p=0,002$   $r=0,613$ ;  $p<0,001$   $r=0,441$ ). Yaşın ayrıca 0-60dk, 0-120dk, 60-120dk, 60-180dk farkları ile de orta ve yüksek dereceli korelasyonları vardır ( $p<0,001$   $r=0,423$ ;  $p<0,001$   $r=0,347$ ;  $p=0,012$   $r=0,241$ ;  $p<0,001$   $r=0,383$ ). AKŞ'ye göre düzeltilmiş parsiyel korelasyonlarda yaşın 60. dk ve 120.dk'lardaki kan glukozu ve 0-60 dk, 0-120 dk ve 60-180 dk arasındaki farklarla korelasyonu sebat etmektedir.

Yaş'a göre düzeltilmiş korelasyonda ise insülinin ve D vitamininin herhangi bir kan glukozu değeri ya da kan glukozu değışim değeri ile bir korelasyonu kalmamaktadır.

D vitamini  $\leq 20$  ng/ml olan bireylerin (n=60), insülin ve OGTT Kan Glukozu düzeyleri, OGTT kan glukozu farkları ve yaşları arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bu grupta D vitamini ve 0.dk kan glukozu arasında orta derecede negatif bir ilişki bulunmuştur(p=0,028)(r=-0,284). D vitamini ve 0.dk-60.dk kan glukozu farkı arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur (p=0,041)(r=0,264)

İnsülin direnci olmayan bireylerde (n=46), insülinin kan şekerleri değerleriyle ve kan şekerleri arasındaki farklarla korelasyonu kalmamaktadır.

## 7.TARTIŞMA

Son yıllarda VDR'nin ve VD'yi aktive eden enzimlerin kemik ve mineral metabolizması ile ilgili hücreler dışı hücrelerde de varlığının keşfi ile VD'nin klasik olmayan etkileri gündeme gelmiştir. VD'nin klasik olmayan bu etkilerinin insan sağlığı için önemi ve VD eksikliğinin tüm dünyada yaygın olarak saptanması konuya olan ilgiyi arttırmıştır İyidir ve Altınova (62).

Önceleri sadece yağda eriyen bir vitamin olarak değerlendirilen D vitamini günümüzde endojen olarak sentez edilebilen bir prohormon olarak kabul görmektedir. Temel işlevi kalsiyum ve kemik metabolizmasını anabolik yönde aktive etmek olan D vitamini son yıllarda giderek daha iyi anlaşılan etkileri ile vücuttaki en önemli metabolik faktörlerden biridir. Vitamin D eksikliğinin diyabet, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok sağlık sorunu ile ilişkili olduğu yönünde önemli kanıtlar bulunmaktadır Mesci ve ark (63)

Bugün için tip 2 DM'li olguların sistemik enflamasyon ile birlikte olduğu iyi bilinmektedir ve enflamasyonun da insülin direnci ile primer ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu süreç sırasında artan proenflamatuar sitokinler,  $\beta$  hücre apoptozunu tetikleyerek  $\beta$  hücre disfonksiyonunda önemli rol almaktadır. D vitamini, insülin duyarlılığını iyileştirerek veya sitokinlerin etkisini ve oluşumunu doğrudan düzenleyerek beta hücre yaşamı üzerinden etki yapmaktadır (21). VD bu işlevi dokularda, T ve B lenfositlerinde, iskelet kasında ve pankreatik  $\beta$  hücrelerinde bulunan VDR reseptörü ile yapmaktadır. VD'nin pankreatik insülin salınımını direk olarak etkileyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır Tai et al (64).

VD'nin insülin sekresyonu üzerine olan dolaylı etkilerini; Ca'nın normalizasyonu ve takiben  $\beta$  hücre'sinde Ca akışının sağlanması ile gerçekleştirmektedir. VD düzeyi normal olan sıçanlarda Ca desteği ile glukoz intoleransı ve insülin sekresyonunda iyileşme sağlanmaktadır. Yine non-diyabetik insanlarda hipokalseminin kendi başına insülin salgısında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda ise oral Ca yüklemesi ile glukoz bağımlı insülin

salınımı artmaktadır. D vitamini ve Ca desteğinin diyabetin önlenmesine ilişkin girişimsel 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 Ca desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının özellikle tip 2 DM ve glukoz intoleransı için riskli gruplarda tip 2 DM için önleyici rolü olabileceğini göstermektedir Özkan ve Döneray (21).

Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda VD'nin insülin sekresyonunu arttırdığı ve kemirgenlerde intravenöz glukozu karşı kan glukoz cevabını azalttığı gözlemlenmiştir. Glukoz stimüle insülin sekresyonunun VD eksik ratlarda, in vivo veya in vitro olarak VD suplementasyonu ile eksikliği giderilmiş ratlardan daha az olduğu gözlemlenmiştir. VDR reseptörleri işlevsizleştirilmiş farelerde kontrol grubuna göre kan insülin konsantrasyonunun daha az ve kan glukozunun daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. 1,25-dihidroksivitamin D3 takviyesi yapılan VD yetersizliği olan tavşanlarda insülin sekresyonu ve oral glukoz tolerans testi sonuçlarında düzelme gözlemlenmiştir Tai et al (64).

Bireysel çalışmalarda VD yetersiz bireylerde, VD tedavisinin insülin sekresyonunu arttırdığı rapor edilmiştir. Randomize olmayan bir çalışmada 7'si VD yetersizliği olan 10 diyabetik kadına yapılan 1332IU/gün oral kolekalsiferol tedavisinin sonucunda başlangıçtaki insülin sekresyonunun önemli derecede (%34) arttığı gözlemlenmiştir Tai et al (64).

Çalışmamızda VD ve 0. dk kan glukozu arasında orta derecede negatif bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. VD düzeyi  $\leq 20$  ng/ml olan bireylerin VD düzeyi ve 0.dk kan glukozu arasında orta derecede negatif bir ilişki bulunmuştur. VD düzeyi  $\leq 20$  ng/ml olan bireylerin VD ve 0.dk-60.dk kan glukozu farkı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Postprandiyal sendromlu hastalar genellikle doktora başvurularında öğün sonrası ilk 1-2 saatte yakınmalarla başvurmaktadır. Öğün sonrası üçüncü saatte ortaya çıkan yakınmaların hasta tarafından öğünle



ilişkilendirilmesi nadirdir. Postprandiyel sendromlu hastaların çok azında gerçek hipoglisemiye rastlanmaktadır. Çalışmamız retrospektif olduğu için kan glukozundaki değişimin subjektif yakınmalarla ne kadar ilişkili olduğunu bilemiyoruz. Açlık insülin düzeyinin AKŞ ve 30. dk kan glukozuyla ilişkili olduğu, diğer ölçüm değerleriyle doğrudan bir ilişkisi olmadığı anlaşılmaktadır. VD'nin ise VD eksikliği durumunda kan glukozu 0-60 değişimiyle ilişkili olduğu izlenmektedir. Yemek sonrası erken dönemde fark edilen postprandiyel sendromda, VD eksikliğinin kan şekerinde daha fazla yükselmeye yol açarak semptomları etkilemesi mümkün olabilir.

VD ve insülin düzeyi arasında istatistiksel açıdan bir ilişki bulunmamıştır. VD düzeyi ve insülin direnci arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ( $r = -0,204$ ,  $p = 0,035$ ).

Herhangi bir saatteki kan glukozu değeri açlıktan daha düşük olanlar incelendiğinde bunların insülin ya da VD değerlerinin farklı olmadığı izlenmektedir. Postprandiyel sendromda kan glukozunun ölçülen değerinden çok, değişim miktarlarının daha önemli olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle çalışmamızda OGTT sonuçlarına göre 60.dk kan glukozu 120.dk kan glukoz seviyesinden küçük olanlar ve büyük olanlar olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Örnek grubumuzda 84 bireyde ilk saat kan glukozu ikinci saatten daha yüksekken, 25 kişide ikinci saat daha yüksek bulundu. VD düşükçe, ilk saatte kan şekerinin ikinci saatten daha yüksek bulunma olasılığı artmaktaydı. VD eksikliğinde ilk saat kan glukozunun daha yüksek olduğunu bunun da postprandial semptomlara yol açabileceğini düşünüyoruz.

Zirve kan glukozunun birinci ya da ikinci saatte olmasına göre oluşturulan bu gruplardaki bireylerin insülin direnci ve VD düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda insülin direnci farklı olmamakla birlikte ( $p = 0,053$ ), VD açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmiştir ( $p = 0,007$ ).

Oluşturulan bu iki gruptaki bireylerin VD seviyeleri mevsimsel olarak karşılaştırıldığında, grupların VD seviyelerinin istatistiksel olarak mevsimsel farklılık göstermediği gözlemlenmiştir.

60.dk - 120.dk, 60.dk-180.dk, 120.dk-180.dk kan glukozu farkları en yüksekten en düşüğe sıralanmıştır ve %25'lik persentillere ayrılmıştır. En yüksek ve en düşük persentil gruplarına giren bireylerin VD, insülin ve insülin direnci ortalamaları karşılaştırılmıştır. Kan glukoz düzeyleri arasındaki fark arttıkça insülin ve insülin direnci seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir.

İspanyol popülasyonunda 25-hidroksivitamin D ile Tip 2 DM insidansının belirlenmesi için yapılan uzun süre izlemli prospektif bir çalışmaya 1996-1998 yılında 1226 kişi katılmıştır. Bu sayı 2002-2004 988 kişiye, 2005-2007 961 kişiye düşmüştür. Ölçümler 25-hidroksivitamin D ve PTH ve 3 saatlik OGTT ölçümü 2002-2004 bakılmıştır. Çalışma sonucunda 25-hidroksivitamin D <18,5 ng/ml olanlarda diyabet insidansı %12,4 ve >18,5 ng/ml olanlarda %4,7 olarak tespit edilmiştir. 25-hidroksivitamin D seviyesi >30 olan hiçbir bireyde Tip 2 DM tespit edilmemiştir Gonzalez et al (65).

Çalışmamıza paralel olarak National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) datalarına göre, 25-hidroksivitamin D (çok değişkenli ayarlama sonrası) diyabet ile önemli derecede ilişkili olduğu bulunmasına rağmen aynı çalışmada HOMA-IR açlık kan glukozuna göre hesaplanmıştır ve en yüksek - en düşük 25-hidroksivitamin D ile korelasyonuna bakılmıştır insülin direnci ve VD arasında kayda değer bir ilişki bulunmamıştır Meerza et al (66).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına rağmen 2011 yılında Dalgarda ve arkadaşlarının Faroese halkından 668 kişi bulunan kesitsel bir çalışmasının sonucunda VD seviyeleri ile açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR arasında önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir Mezza et al (67).

Naharcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VD eksikliği olan prediyabetik yaşlılar incelenmiş ve bunun sonucuna göre bu bireylerde insülin

duyarlılığının azaldığı görülmüştür. Badawi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da hem kadın hem erkeklerde plazma VD seviyesi ile insülin direnci arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğu saptamıştır bu çalışmamızın sonucuyla tutarlılık göstermektedir.

Yine çalışma sonuçlarımızın tersine Veronese ve arkadaşlarının çalışmasında serumdaki 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu ile DM insidansı arasında ilişki bulunamamıştır Sert ve ark (34).

Faranak ve arkadaşları, 297 sağlıklı çocuğun HOMA-IR ve 25-hidroksivitamin D düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada 25-hidroksivitamin D ve insülin direnci düzeyinin ilişkili olduğunu gözlemlemiştir.

Niti ve arkadaşları çalışmaya katılan menapoz sonrası kadınların ortalama 25-hidroksivitamin D 12,73 ng/ml, BKİ 27,78 kg/m<sup>2</sup>, HOMA\_IR 2,31 olarak tespit etmiştir. Çalışma sonucunda 25-hidroksivitamin D ile BKİ ve insülin direnci arasında negatif bir ilişki gözlemlenmiştir Yılmaz ve Ayaz (68).

VD suplementasyonunun insülin direnci ve Tip2DM üzerine etkisini görmek amacıyla yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmında etki gözlemlenmiş olsa da bir kısmında da VD suplementasyonunun Tip2DM parametreleri üzerinde etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

Bozulmuş glukoz toleransı olan erkeklerin katıldığı bir çalışmada, serum 25-hidroksivitamin D ve insülin duyarlılığı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur, bununla birlikte bu bireylerin 18 ay aktif VD alfabalsidiol kullanmasının glukoz tolerans testi ile değerlendirilen insülin duyarlılığına bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. 1 ay boyunca VD ile tedavi edilen Tip 2 diyabetli 10 kadının, VD tedavisi sonucunda insülin duyarlılığında önemli bir artış olmadığı ve ilk faza göre insülin sekresyonunda artış olduğu gözlemlenmiştir. 4 gün günde 1 µg 1,25-dihidroksivitamin D ile Tip 2 diyabetli hastaların katıldığı başka bir çalışmada öğün sonrası bakılan insülin sekresyonu ve duyarlılığında bir farklılık bulunmamıştır. Son dönemde, çift-kör plasebo-kontrol çalışma da 3 yıl VD 3 (700 IU/gün) ve kalsiyum

suplementasyonu yapılan osteoporozlu 445 kadında açlık kan şekeri değerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Plasebo grubunda insülin direncinde yükselme gözlenmiştir, bozulmuş glukoz toleransı olan grupta yükselme gözlemlenmemiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bununla birlikte insülin direnci de gözlemlenmektedir. Kısa veya uzun dönem VD tedavisi alan hemodiyalizli hastalarda, glukoz kullanımını, insülin sekresyonunu ve insülin duyarlılığının arttığı gözlemlenmektedir.

25-hidroksivitamin D veya 1,25-dihidroksivitamin D3 tedavisi diyabetik hastalarda insülin sekresyonunu arttırabilmektedir veya glukoz toleransını iyileştirebilmektedir fakat bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde bu cevap henüz çok net değildir Tai et al (64).

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.

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 . Başka bir çalışmada ise Vitamin D açısından zenginleştirilmiş yoğurt verilen 90 Tip 2 DM'lu hastanın glisemi düzeylerinde iyileşme gösterilmiştir. Tip 2 DM, mortalite ve VD ilişkisi ile ilgili olarak, 2010 yılında yapılan gözlemsel bir çalışmada, ciddi VD eksikliğinin tüm sebeplere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin mikroalbuminüri ve konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Öte yandan aynı yıl yapılan bir metaanalizde, VD'nin Tip 2

DM'lu hastalardaki kardiyometabolik etkilerinin net olmadığı, VD replasmanının verilen dozlarda yararlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır İyidir ve Altınova (62).

Inomata ve arkadaşlarının 14 insülin bağımsız diyabetik üzerinde yaptığı bir çalışmada 3 hafta boyunca 400IU/gün 1 alfa hidrokisvitamin D verilen kişilerde insülin sekresyonunun arttığı, serum serbest yağ asiti seviyesinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Gedik ve Akalın'ın yaptığı bir çalışmada VD eksikliği olan 4 hastaya 2000 IU/gün 1,25-dihidroksivitamin D verilmiştir ve hastaların insülin sekresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Kumar ve arkadaşları VD eksikliği olan hipokalsemik bir kadına bir ay 2000 IU/gün 1,25-dihidroksivitamin D kullanan hastalarında glukoz toleransının ve  $\beta$  hücre fonksiyonunun arttığını gözlemlemişlerdir Sung et al (50).

Afsaneh ve arkadaşları 100 Tip 2 DM'li hastaya 8 hafta boyunca 50,000 IU D3 vitamini vermişler, çalışma başlangıcında HOMA-IR düzeyi 3,57, son 2,89 olarak değişim göstermiş, D vitamini suplementasyonunun Tip 2 DM'li hastalarda insülin direncini azaltmakta olduğunu saptamışlardır.

Roya ve arkadaşlarının 2014 yılında metabolik sendromu olan, BKİ'i 3. Derece Z skoruna eşit ve büyük olan plasebo alan 22 ve 300,000 IU D vitamini alan 21 çocuk üzerinde yaptığı çalışma sonucunda suplementasyon alan grubun insülin direnci ve trigliserid düzeylerinde azalma saptamıştır Yılmaz ve Ayaz (68)

Candido ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise VD' nin insülin sentezini artırdığı ve pankreasın langerhans adacıklarını koruduğunu, insülin direncini azalttığı ve Tip 2 DM'i kontrol altına aldığı saptanmıştır Sert ve ark (34).

Önerilen VD alım miktarı günlük 5-10  $\mu$ g kadardır, açık tenli bir bireyin 30 dk'lık güneşlenmesi sonucunda vücuda salınan VD eş değeri 500  $\mu$ g olarak hesaplanmıştır. Bazı çalışmalarda tip 2 dm bireylerde 1,25-dihidroksivitamin D3 ve analoglarının kullanılmasının glukoz metabolizmasında az veya hiçbir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir Foss (69).

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 VD replasmanı ile insülin sekresyonu, insülin sensitivitesi ve glukoz intoleransında düzelme görülmemiştir İyidir ve Altınova (62).

Al- Sofiani ve arkadaşlarının çalışmasında da Tip 2 DM' si ve aynı zamanda VD eksikliği olan bireylerde 12 haftalık VD takviyesinin serumdaki vitamin D konsantrasyonunu ve pankreasta bulunan beta hücreleri aktivasyonunu artırdığı görülmesine rağmen insülin duyarlılığı ve HbA1c de herhangi bir değişiklik yapmadığı görülmüştür Sert ve ark (34).

2010 yılında Yeni Zelanda'da Güney Asya'lı D vitamini hipovitaminozisi bulunan (<50 nmol/L) ve HOMA\_IR  $\geq$  1,93 olan 81 kadının katıldığı randomize, plasebo-kontrollü (42:39) çalışmada 6 hafta plasebo veya 4000IU/gün D vitamini suplemantasyonu yapılması sonucunda insülin duyarlılığında önemli bir iyileşme gözlemlenmiş olmasına rağmen,C-peptid ve insülin sekresyonunda değişim gözlemlenmemiştir Thrailkill ve Fowkles (70).

Diyabeti bulunmayan (12 kişi bozulmuş glukoz intoleransı var) VD eksikliği bulunan (serum 25-hidroksivitamin D  $\leq$ 50 nmol/L) 33 yetişkine ağız yoluyla iki doz 100,000 IU kolekalsiferol verilmiştir. İlk dozdan önce ve 2. dozdan iki hafta sonra 75 g oral glukoz testi yapılmıştır. Plazma glukoz, 25-hidroksivitamin D, serum insülin, PTH konsantrasyonları bakılmış ve insülin duyarlılığı OGTT ile hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda ortalama 25-hidroksivitamin D düzeyi yükselmiş, PTH düzeyi azalmıştır. İnsülin seviyesi, glukoz seviyesi ve insülin duyarlılığında değişim gözlemlenmemiştir Tai et al (71).

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 İyidir ve Altınova (62).

Son zamanlarda D vitamini eksikliği küresel bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde özellikle kuzey bölgelerdeki ülkelerde D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmektedir Sert ve ark (34). VD'nin deri

yoluyla emilimi kış boyunca güneş ışınlarının açısının değişmesi ve güneş ışığına maruziyetin azalması nedeniyle kış aylarında azalmaktadır Özçelik (72). Ayrıca kış aylarında daha kapalı giysiler giyinmekte UVB ışınlarının emilimini engellemektedir. UVB ışınlarının mevsimsel varyasyonu nedeniyle yaz sonu ve sonbaharın başlarında en yüksek, kış sonu ve ilk bahar başında en düşük seviyelerde bulunmaktadır Bolland (73). Önerilen VD alım miktarı günlük oral olarak  $\mu\text{g}5-10$  kadardır, açık tenli bir bireyin 30 dk'lık güneşlenmesi sonucunda vücuda salınan VD eş değeri 500  $\mu\text{g}$  olarak hesaplanmıştır Foss (69).

Çalışmamızda VD düzeyleri mevsimsel açıdan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,059$ ). Ancak p değeri istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yakın bir değer elde edilmiştir.

Çalışmamızda mevsimlerin ikili karşılaştırmaları incelendiğinde kış ve sonbahar mevsimleri VD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p=0,038$ ). Buna göre sonbahar VD düzeyleri ortalaması kış VD düzeyleri ortalamasından daha yüksek bulunmuştur.

Kore'de 95,137 kişi üzerinde yapılan d vitamini düzeyine yaş, cinsiyet ve mevsimlerin etkisinin incelendiği bir araştırma sonucunda, yazdan kış ve ilk bahara doğru önemli bir düzeyde düşüş olduğu bildirilmiştir( $p<0.001$ ) Yu et al (74).

2015 yılında Portekiz'de yapılan bir çalışma sonucunda VD düzeylerinin en yüksek yazın, daha sonra sonbahar, ilk bahar ve kış olarak değişim gösterdiği gözlemlenmiş( $p<0,001$ ) Santos et al (75).

4 yaşındaki çocuklarda VD hipovitaminozisinin araştırıldığı bir çalışmada kış aylarında VD düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir Rodriguez\_dehli et al (76).

Doğum ayına göre VD düzeylerinin araştırıldığı 11,150 kişinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışma sonucunda kışın doğan bireylerde yazın

doğanlara göre yetişkinlikte VD eksikliği grlme oranının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir Lippi et al (77).

Hekimsoy ve arkadaşları çalışmalarında kiş mevsiminde ve kırsal bölgede yaşayan 20 yaş üstü 391 hastanın D vitamini düzeylerini incelemişlerdir. Genel olarak D vitamini düzeylerinin ortalamasını  $16,9 \pm 13,09$  ng/mL bulmuşlardır. Bunun %74,9'u  $<20$  ng/mL, %13,8'i 20-30 ng/mL ve %11,3' ise  $>30$  ng/mL'dir. Kadınlarda eksikliğin % 78,7 olarak erkeklerden % 66,4 daha fazla olduğunu bulmuşlardır gş et al (78).

Vuceljic ve arkadaşları, Sırbistan'da 95 postmenopozal kadın hastanın % 88,4'ünde D vitamini düzeylerini  $< 75$  nmol/L ( $< 30$  ng/mL) olarak bulmuşlardır. Kiş mevsiminde yetersizlik % 94,5, yaz mevsiminde %80 ve aralarındaki farkı anlamlı ( $p<0,05$ ) bulmuşlardır gş et al (78).

1981' de Ankara doğumevi ve Hacettepe Tıp Fakültesi'nde doğum yapan 60 kadını kiş ve yaz aylarında doğum yapmalarına göre ayırarak anne ve kordon kanında 25-hidroksikolekalsiferol çalışmışlardır. 25-hidroksikolekalsiferol düzeyini kiş grubundaki annelerin %20'sinde 3ng/ml altında(bu araştırmadaki ölçütlere göre osteomalazi geliştirecek düzeyde), kordon kanlarında ise %54,3'nde 3 ng/ml'nin altında, bunların yarısında ise ölçülemeyecek kadar düşük bulmuşlardır. Yaz grubundaki annelerin hepsinin 25-hidroksikolekalsiferol düzeyleri 3 ng/ml'nin üstünde olmasına (bu araştırmanın ölçütlere göre normal sınırlarda) karşın, kordon kanlarının %20'sinde 3 ng/ml'nin altında bulunmuştur Hatun et al (79).

Bizim çalışmamızın sonucunda bu çalışmalara paralel olarak kiş aylarındaki VD düzeyi, sonbahar aylarındaki VD düzeylerine göre daha düşük bulunmuştur. Fakat VD düzeylerinde mevsimsel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır( $p>0,05$ ). Bunun sebebi olarak hastaların sürekli doktor kontrolünde olduğu için düşük VD seviyelerinin VD supplementasyonu ile tedavi edilmiş olabileceği dşnlmştir.

Yaşla birlikte deride pek çok dermatolojik değişiklikler olduğu bilinmektedir. Deri tabakası incelmekte ve gszleşmektedir. Yaşlı bireylerde genç bireylere göre derinin previtamin D3 sentezi yapabilme kapasitesi yaklaşık iki kat azalmaktadır.



Ayrıca yaşlı bireylerde VD'nin intestinal absorpsiyonu bozulmaktadır. Yaşlanma ile birlikte bağırsaktaki kalsiyum absorpsiyonu azalmaktadır. Yaşlanma sonucu böbreklerdeki  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  sentezinin düşmesine, PTH artmasına neden olmaktadır Özkorkmaz (24).

Ocak 2009'da Almanya'da yapılmış bir çalışmada ortalama yaşları sırasıyla 70 ve 68 olan 82 kadın ve 35 erkek hastada, 30ng/ml ve altındaki değerler VD eksikliği olarak kabul edildiğinde, %84,7'sinde VD eksikliği saptanmıştır. 2007'de Linnebur ve arkadaşlarının Kolorado'da yaptığı bir başka çalışmada; 65-89 yaşlar arası 80 ambulatuvar yaşlının %74'ünde VD düzeyi 32ng/ml'den düşük bulunmuştur Alkan (80).

Bu bilgilerin ve çalışmaların aksine çalışmamıza dahil olan bireylerin yaşları ve VD düzeyleri arasında ve bununla birlikte  $\text{VD} \leq 20\text{ng/ml}$  olan bireylerin yaşları ve VD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Diyabet, sıklığı gittikçe artan bir hastalıktır. DSÖ 2025 yılında tüm diyabetiklerin sayısının 300 milyon olacağını tahmin etmektedir. Tip 2 DM, genellikle 40 yaş üzerinde ortaya çıkmaktadır, kısmi insülin eksikliği ve periferik dokularda insülin direnci ile seyretmektedir. Prevalansı yaş ile değişkenlik göstermektedir (%3-10). 'Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması'na göre (TURDEP - Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study) Tip 2 diyabet prevalansının 20-60 yaş arasındaki bireylerde görülme oranı %7.2 iken, 60 yaş üzerindeki bireylerde bu oran %20'dir Altun (81).

Glukoz metabolizmasında bozuklukların yaşlanma ile arttığı bilinmektedir. Yaşlı bireylerde daha yüksek glukoz değerlerinin saptanmasının sebepleri arasında yaş faktörü kadar, yaşam tarzı değişiklikleri (fiziksel aktivitenin azalması, yiyecek tüketiminin artışı), farklı ilaç kullanımı ve abdominal yağlanma ile karakterize obezite rol oynamaktadır Saraç ve ark (82).

Çalışmamızda bireylerin yaşı ile 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk kan glukoz düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Yaşlandıkça kan glukoz düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir.

İdiyopatik RH hastalarının çoğunda gecikmiş insülin salınımının sonrasında kan glukoz seviyesinde birdenbire bir düşüş görülmektedir. RH abartılmış insülin cevabının sonucu olabilmektedir. Bu durum insülin direnci, GLP-1 artışı, renal glukozüri, glukagon cevabında defektlere sebep olabilmektedir Altuntaş ve ark (83).

Çalışmamızda OGTT sonuçlarına göre 60.dk,120.dk veya 180.dk kan glukoz seviyelerinden her hangi birinin 0.dk kan glukoz seviyesinden küçük olanlar ve büyük olanlar olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. OGTT sonuçlarına göre 60.dk,120.dk veya 180.dk kan glukoz seviyelerinden her hangi birinin 0.dk kan glukoz seviyesinden küçük olanlar relatif hipoglisemi grubu olarak düşünülmüştür. Oluşturulan bu gruplardaki bireylerin insülin direnci ve VD düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Postprandial sendromda herhangi bir noktada ölçülen kan glukozundan ziyade, dinamik değişkenliğin rolü olduğunu düşünmekteyiz. VD düzeyleri <10ng/ml, 10-20ng/ml, >20ng/ml olarak gruplandırıldığında, AKŞ'ye göre relatif hipoglisemi sıklığı farklı bulunmazken, zirve kan glukozunun birinci ya da ikinci saatte görülme sıklığı farklıdır.

Polikistik over sendromlu zayıf kadınlarda RH insidansı ve RH'nin, insülin direnci ve  $\beta$  hücre fonksiyonu arasındaki bağlantının araştırıldığı kesitsel bir çalışmada bireylerin insülin direnci çeşitli indekslere göre hesaplanmış,  $\beta$  hücre fonksiyonları OGTT sonuçlarına bağlı olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonucuna göre; HOMA-IR indeksi RH sahip olan bireylerde RH sahip olmayan bireylere oranla önemli ölçüde yüksek çıkmıştır. RH grubunda, 4. saat kan glukoz seviyesinin ,açlık insülini, HOMA-IR, QI, FIRI gibi insülin direnci indeksleriyle önemli ölçüde ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. 3. saat kan glukozuyla insülin direnci indeksleri istatistiksel olarak ilişkili bulunmamıştır Altuntaş ve ark (83).

Polikistik over hastalarındaki RH prevalansı ve muhtemel mekanizmaların incelenmesini amaçlayan kesitsel bir çalışmada 88 PCOS' lu, 34 sağlıklı bireyin 5 saatlik OGTT, insülin direnci,  $\beta$  hücre fonksiyonu hesaplanmıştır. Çıkan sonuçlara

göre obez olan RH hastalarının insülin, C-peptit oranı, zayıf olan RH hastalarınıninkine göre önemli ölçüde daha yüksektir. Zayıf olan RH hastaların, insülin ve C-peptit oranları kontrol grubuyla benzerlik göstermektedir Mumm et al (84).



## 8. SONUÇ

Çalışmamızda VD ve 0. dk kan glukozu arasında orta derecede negatif bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. VD düzeyi  $\leq 20$  ng/ml olan bireylerin VD düzeyi ve 0.dk kan glukozu arasında orta derecede negatif bir ilişki bulunmuştur. VD düzeyi  $\leq 20$  ng/ml olan bireylerin VD ve 0.dk-60.dk kan glukozu farkı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Postprandiyal sendromlu hastalar genellikle doktora başvurularında öğün sonrası ilk 1-2 saatte yakınmalarla başvurmaktadır. Öğün sonrası üçüncü saatte ortaya çıkan yakınmaların hasta tarafından öğünle ilişkilendirilmesi nadirdir. Postprandiyel sendromlu hastaların çok azında gerçek hipoglisemiye rastlanmaktadır. Çalışmamız retrospektif olduğu için kan glukozundaki değişimin subjektif yakınmalarla ne kadar ilişkili olduğunu bilemiyoruz. Açlık insülin düzeyinin AKŞ ve 30. dk kan glukozuyla ilişkili olduğu, diğer ölçüm değerleriyle doğrudan bir ilişkisi olmadığı anlaşılmaktadır. VD'nin ise VD eksikliği durumunda kan glukozu 0-60 değişimiyle ilişkili olduğu izlenmektedir. Yemek sonrası erken dönemde fark edilen postprandiyal sendromda, VD eksikliğinin kan şekerinde daha fazla yükselmeye yol açarak semptomları etkilemesi mümkün olabilir.

VD ve insülin düzeyi arasında istatistiksel açıdan bir ilişki bulunmamıştır. VD düzeyi ve insülin direnci arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ( $r = -0,204$ ,  $p=0,035$ ).

Herhangi bir saatteki kan glukozu değeri açlıktan daha düşük olanlar incelendiğinde bunların insülin ya da VD değerlerinin farklı olmadığı izlenmektedir. Postprandiyal sendromda kan glukozunun ölçülen değerinden çok, değişim miktarlarının daha önemli olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle çalışmamızda OGTT sonuçlarına göre 60.dk kan glukozu 120.dk kan glukoz seviyesinden küçük olanlar ve büyük olanlar olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Örnek grubumuzda 84 bireyde ilk saat kan glukozu ikinci saatten daha yüksekken, 25 kişide ikinci saat

daha yüksek bulundu. VD düştükçe, ilk saatte kan şekerinin ikinci saatten daha yüksek bulunma olasılığı artmaktaydı. VD eksikliğinde ilk saat kan glukozunun daha yüksek olduğunu bunun da postprandial semptomlara yol açabileceğini düşünüyoruz.

Zirve kan glukozunun birinci ya da ikinci saatte olmasına göre oluşturulan bu gruplardaki bireylerin insülin direnci ve VD düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda insülin direnci farklı olmamakla birlikte ( $p=0,053$ ), VD açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmiştir ( $p=0,007$ ).

Çalışmamızda VD düzeyleri mevsimsel açıdan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,059$ ). Ancak p değeri istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yakın bir değer elde edilmiştir.

Çalışmamızda mevsimlerin ikili karşılaştırmaları incelendiğinde kış ve sonbahar mevsimleri VD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p=0,038$ ). Buna göre sonbahar VD düzeyleri ortalaması kış VD düzeyleri ortalamasından daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda bireylerin yaşı ile 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk kan glukoz düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Yaşlandıkça kan glukoz düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamız da RH belirlemek için OGTT kullanılmıştır. OGTT, öğün sonrası tokluk kan glukozuyla RH belirlenmesine oranla daha güvenilir bir ölçektir. Fakat RH belirlenmesi için altın standart değildir. RH tanısı için Whipple Triadı (1-düşük plazma glukozu,2-hipoglisemi semptomlarının varlığı,3-kanglukozu normal seviyeye ulaştığında semptomların kaybolması) varlığının tespit edilmesi uygun görülmektedir. Postprandial sendromlu hastaların çoğunda gerçek bir RH izlenmemektedir. Kan glukozundaki değişikliklerle postprandial semptomların anlık değerlendirileceği ve bunun VD ile ilişkisinin araştırılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 9. KAYNAKLAR

1. Fatma Fidan, Berat Meryem Alkan, Aliye Tosun, Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği Türk Osteoporoz Dergisi 20: 71-4, 2014.
2. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Biyokimya. Çeviri Editörü: Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; s:211, 2007.
3. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. New York:McGraw-Hill Companies, p. 2238-86, 2005.
4. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. Nutr Rev 66:182-94, 2008.
5. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrom at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. Diabetes 57:298-305, 2008.
6. Veysel Kıdır, D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri Journal of Clinical and Experimental Investigations 4 (3): 398-404, 2013.
7. Muscogiuri G, Sorice G.P., Ajjanb R., Mezz T., Pilz S., Prioletta A., ScCan R. Vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 22, 81e87, 2012 .
8. Kong J, Chen Y, Zhu G, Zhao Q, Chun Li Y, 1,25-Dihydroxyvitamin D upregulates leptin expression in mouse adipose tissue, Journal of Endocrinology, 216, 265–271, 2013.
9. Choi M., Ozeki J., Hashizume M., Kato S., Ishihara H., Makishima M. Vitamin D Receptor Activation Induces Peptide YY Transcription in Pancreatic Islets , Endocrinology 153: 5188 –5199, 2012.
10. Gökhan Cesur, Alpaslan Gökçimen Yağ dokusunun işlevsel sırları, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt 13, Sayı 2, Sayfa(lar) 047-053, 2012.
11. Darleen A. Sandoval, Stephen N. Davis. Leptin, Metabolic control and regulation, Journal of Diabetes and Its Complications 17, 108 – 113, 2003 .

12. Krzysztof Tucholski, Ewa Otto-Buczowska The role of leptin in the regulation of carbohydrate metabolism, Polish Journal of Endocrinology, Volume 62; Number 3, 2011.
13. Berrin Zuhul Bulucu Altunkaynak, Elvan Özbek Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır? Dicle Tıp Dergisi, Cilt: 32, Sayı: 4, (211-217), 2005.
14. A.K.Ludwig, J.M.Weiss, S.Tauchert, T.Dietze, S.Rudolf, K.Diedrich Influence of hypo- and hyperglycaemia on plasma leptin concentrations in healthy women and in women with polycystic ovary syndrome, Human Reproduction Vol.22, No.6 pp. 1555–156, 2007.
15. Bernd Fruehwald-Schultes, Werner Kern, Dorle Dantz, Wolfgang Kerner, Jan Bo Glucose Metabolism Rather Than Insulin Is a Main Determinant of Leptin Secretion in Humans, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Mar;85(3):1267-71, 2000.
16. Darleen A. Sandoval, Pietro Galassetti, Donna Tate, Anthony Neill, Stephen N Leptin responses to antecedent exercise and hypoglycemia in healthy and type 1 diabetes mellitus men and women, Journal of Diabetes and Its Complications 17 301 – 306, 2003.
17. Mustafa Altunışık, Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına biyokimyasal yaklaşım, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt 11, Sayı 1, Sayfa(lar) 051-059, 2010.
18. Dryden S, Pickavance L, Henderson L, Williams G, Hyperphagia Induced by Hypoglycemia in Rats is Independent of Leptin and Hypothalamic Neuropeptide Y (NPY), Peptides, Vol. 19, No. 9, pp. 1549–1555, 1998.
19. Barkoukis H, Marchetti CM, Nolan B, Sistrun SN, Krishnan RK, Kirwan JPA high glycemic meal suppresses the postprandial leptin response in normal healthy adults, Ann Nutr Metab 51(6):512-8. Epub 2007.
20. Zemleni J. et al., Handbook of vitamins. 4th ed. CRC Press. New York. 608 p, 2008.
21. Behzat Özkan, Hakan Döneray D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 54:99-119, 2011.
22. Rucker RB. et al. Handbook of vitamins. 3rd ed. 616p. Marcel Dekker, Inc. New York, 2001.
23. Armas LAG, et al. Vitamin D2 is much less effective than Vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab., 89: 5387–5391, 2004.

24. Ebru Gökalp Özkorkmaz Vitamin D ve Biyolojik Önemi Kırşehir Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi 2 (2): 11-15, ISSN:1308-3961, 2009 .
25. Yavuz D., Mete T., Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması,D Vitamini İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı Ankara Med J, 14(4): 162-17 DOI:10.17098, 2014.
26. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). Vitamin D and Rickets vol 6, pp 105-12, 2003.
27. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation ;5(1):111-48, 2013.
28. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasalve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 6:23-31, 2008.
29. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation ,Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:1911-30, 2011.
30. Tümay Sözen D hormonu: Guncel gelişmeler Hacettepe Tıp Dergisi 42:14-27, 2011.
31. Adams JS, Hevison M. Unexpected actions of vitamin D:new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:80-90, 2008.
32. Hakan Kayar, Semra Utku, Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi 6(2), 2013.
33. Onur Oral, Anna Zusa,Vitamin D and it's metabolic functions, International Journal of Science Culture and Sports, Special Issue 4 ISSN,2148-1148 2015.
34. Havva Sert, Serap Çetinkaya, Dilek Aygün,D Vitamini Obezite, Diabetes Mellitus,Hipertansiyon ve Kanser İle İlişkisi, J hum rhythm - 1(4):143-149, 2015.
35. Kemal Aslan, Zehra Serdar, H. Asuman Tokullugil,Multifonksiyonel Hormon: Leptin,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2) 113-118, 113, 2004.
36. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. Ann N Y Acad Sci. Jun;994:162-8, 2003.
37. Sefa GÜLTÜRK , Ayşe Demirkazık, Leptin ve Diyabet, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 29 (1): 35-40, 2007.



38. Ozeki J, Choi M, Endo-Umeda K, Sakurai K, Amano S, Makishima M. Enhanced transcription of pancreatic peptide YY by  $1\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> administration in streptozotocin-induced diabetic mice. *Neuropeptides*. Volume 47, Issue 5, Pages 329-332, 2013.
39. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1009-28, 2001.
40. Michael F. Holick, Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine*. Boston: Vol. 357, Iss. 3; pg. 266, Jul 19 2007.
41. Wacker M, Holick MF: Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinology* 5:51–108, 2013.
42. Tsiaras WG, Weinstock MA. Commentary: Ultraviolet irradiation and oral ingestion as sources of optimal vitamin D. *J Am Acad Dermatol* 62:935-6, 2010.
43. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 38:141-60, 2012.
44. Eşref M. Özer. İnsülin direnci Maltepe Tıp Dergisi Cilt 7 Sayı 1-5, 2015.
45. Esmâ Güldal Altunoğlu İnsülin Direnci İstanbul Tıp Derg - İstanbul Med J 13(3):137-140, 2012.
46. Ömer Serhat Kurşun (uzmanlık tezi) Şişman Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri Ve İnsülin Direnci İle İlişkisinin Araştırılması Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD 2008.
47. Fevzi Balkan Metabolik Sendrom Ankara Medical Journal 13(2):85-90, 2013.
48. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
49. Başak Gören, Turgay Fen, Metabolik Sendrom Türkiye Klinikleri J Med Sci 28:686-696, 2008.
50. Sung C., Liao M., Lu K., Wu C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume Article ID 634195, 11 pages, 2012.
51. Dorothy Teegarden, Shawn S. Donkin Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity *Nutrition Research Reviews* 22, 82–92, 2009.

52. Jessica A. Alvarez, Ambika Ashraf , Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis International Journal of Endocrinology Volume, Article ID 351385, 18 pages, 2010.
53. Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson L Çeviri Yahya Sağlıker Harrison İç hastalıkları prensipleri Nobel Tıp Kitap Evi cilt 2 2138-2142, 2004.
54. Jean Marc Guettier, Phillip Gorden, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Hypoglycemia, 35(4):753-766, 2006.
55. Özgür Karcıoğlu, Pınar Ünverir Hipoglisemi ve acil serviste yönetimi Euroasian J Emergmed 3:40-46, 2004.
56. Cordle R Hypoglycemia in pediatrics In Tintinalli JE,Kelen GD,Stapczynski Guide . 5th ed. New York, Mc-Graw Hill, pp. 855-861, 1999.
57. Rosen P, Barkin R: Seizures ; Emergncy Medicine Concepts and Clinical Practice, pp.2154, 1998.
58. Üstün Korugan Hipoglisemi İ.Ü. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu s. 101-110, 18-19 aralık 1997.
59. Flint A.,Gregersen N.,Gluud L.Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies British Journal Nutr 98, 1, 2007.
60. Arumugama V., Leea J., Nowaka J., Pohlea R. A high-glycemic meal pattern elicited increased subjective appetite sensations in overweight and obese women Appetite Volume 50, Issues 2–3, Pages 215–222, March–May 2008 .
61. Service John, Nathan David, Mulder Jean, Postprandial (reactive) Hypoglycemia, www.uptodate.com May 2016.
62. Özlem Turhan İyidir, Alev Eroğlu Altınova. Vitamin D ve Diabetes Mellitus Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 16: 89-94, 2012.
63. Erkan Mesci,Nilgün Mesci,Afitap İçağasıoğlu.D vitamini eksikliğinin yorgunluk, gündüz uykululuk hali ve fiziksel aktivite düzeyi ilişkisi.Turk J Phys Med Rehab 62(x):i-vii, 2016.
64. Kamilia Tai, Allan G, Horowit M, Ian M. Chapman.Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity Volume 24, Issue 3, Pages 279–285, March 2008.
65. González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, Gutiérrez-Repiso C.Vitamin D and incidence of diabetes: a prospective cohort study Clin Nutr. 31(4):571-3, 2012.

66. D. Meerza, I. Naseem, J. Ahmed Can Vitamin D be a potential treatment for Type 2 diabetes mellitus *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* Volume 4, Issue 4, Pages 245-248, 2010.
67. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab.* 61(4):337-48, 2012.
68. Sevil Yılmaz, Aylin Ayaz. D vitamini metabolik sendrom bileşenlerini etkiler mi? *Türk Hij Den Biyol Derg:* 72(2): 143 - 154, 2015.
69. Foss YJ, Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses.* 72(3):314-21, 2009.
70. Thrailkill KM, Fowlkes JL. The role of vitamin D in the metabolic homeostasis of diabetic bone. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 1;11(1):28-37, Mar 2013.
71. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition.* 24(10):950-6, Oct 2008.
72. Dilek Özçelik. D vitamini. *Turkish Medical Journal* 6(2) :61-67, 2012.
73. M.J. Bolland, Andrew B Grey, Ruth W Ames. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 86:959-64, 2007.
74. Yu HJ, Kwon MJ, Woo HY, Park H. Analysis of 25-Hydroxyvitamin D Status According to Age, Gender, and Seasonal Variation. *J Clin Lab Anal.* Apr 13 2016.
75. Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. Vitamin D Insufficiency in a Hospital Population: A Photograph from the Laboratory Perspective. *Acta Med Port.* 28(6):726-34, Nov-Dec 2015.
76. Rodriguez-Dehli AC, et al. Hypovitaminosis D and associated factors in 4-year old children in northern Spain *An Pediatr(Barc).* 14. doi:10.1016/j.anpedi.2016.02.003, Mar 2016.
77. Lippi G., Bonelli P., Buonocore R., Aloe R. Birth season and vitamin D concentration in adulthood. *Ann Transl Med.* 3(16):231, Sep 2015.
78. Ögüş E., Sürer H, Kılınç A., Fidancı V., Yılmaz G. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi. *Ankara Med J,* 15(1):1-5, 2015.
79. Hatun Ş., Bereket A., Çalikoğlu A., Günümüzde D vitamini yetersizliği ve rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 46:224-241, 2003.

80. Selcen Alkan 65 yaş ve üstü bireylerde D vitamini düzeyi ile düşme riski arasındaki ilişki Uzmanlık Tezi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D. 2009.
81. Betül Altun.Poliklinikte Diyabet Hasta Takibi.Trakya Univ Tıp Fak Derg 27 Suppl 1:19-25, 2010.
82. Fulden Saraç, Sumru Savaş, Vildan Şekerci. İç Hastalıkları Polikliniğine Başvuran İleri Yaştaki Obez Kadınlarda Metabolik Sendrom Sıklığı, Akademik Geriatri Kongresi , 2009.
83. Altuntaş Y.,Bilir M.,Uçak S.Reactive hypoglicemia in lean young women with PCOS and correlations with insulin sensivity and with beta cell function.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 119(2):198-205, Apr 1 2015.
84. Mumm H., Altinok ML., Henriksen JE., Ravn P., Glintborg D., Andersen M.Prevalence and possible mechanisms of reactive hypoglycemia in polycystic ovary syndrome.Hum Reprod. 31(5):1105-12, May 2016.

## **10. ETİK KURUL ONAYI**



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.6534  
Konu : Etik Kurulu Kararı

16/05/2016

**Sayın Esra Toktay**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "D Vitaminin İnsülin Direnci Ve Oral Glukoz Tolerans Testi Sonucu Kan Glukoz Düzeyi Üzerine Etkisi" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

EK:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 16.05.2016 tarihinde e-İmzalanmıştır.  
Evrağınızı <http://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden D7D725C6X2 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**İstanbul Medipol Üniversitesi**

Kavacık Mah. Ekinçiler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	D Vitaminin İnsülin Direnci Ve Oral Glukoz Tolerans Testi Sonucu Kan Glukoz Düzeyi Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Esra Toktay			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Diyetisyen			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	06.05.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.05.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>			
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 251</b>	<b>Tarih: 13/05/2016</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 11. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Esra	<b>Soyadı</b>	Toktay
<b>Doğum Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğum Tarihi</b>	13.06.1983
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kimlik No</b>	24193561292
<b>E-mail</b>	dyt_esrabas@hotmail.com	<b>Tel</b>	05066542189

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Lisans</b>	Hacettepe Üniversitesi	2005
<b>Lise</b>	Hayrullah Kefoğlu Lisesi	2001

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (yıl-yıl)</b>
1. Diyetisyen	İstanbul Medipol Hastanesi	2008-Halen
2. Diyetisyen	Burçak Gıda	2007-2008
3. Diyetisyen	Grup Florence Nightingale Hastanesi	2005-2007

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama</b>	<b>Konuşma</b>	<b>Yazma</b>
İngilizce	İyi	Zayıf	Orta

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>			



## Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi

