



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜREME ÇAĞINDAKİ OBEZ KADINLARDA VİTAMİN D DÜZEYİ VE
METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

Dr. Abuzer KURT
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Esen AKBAY

MERSİN – 2011



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜREME ÇAĞINDAKİ OBEZ KADINLARDA VİTAMİN D DÜZEYİ VE
METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

Dr. Abuzer KURT
UZMANLIK TEZİ

Prof Dr. Esen AKBAY

MERSİN - 2011

TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında; çalıŐma sűresince ve yazım aŐamasında yapıcı ve bilimsel eleŐtirilerini esirgemeyen tez danıŐmanım olan Sayın Prof. Dr. Esen AKBAY'a, araŐtırma gűrevliliĐim sűresince tűm sorunlarımıza anlayıŐla yaklaŐan, bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Kamuran KONCA'ya, Sayın Prof. Dr. Orhan SEZĐİN'e, Sayın Prof. Dr. Ali ARICAN'a, Sayın Doç. Dr. Ahmet Alper KIYKIM'a, Sayın Doç. Dr. Engin ALTINTAŐ'a, Sayın Doç. Dr. E. Naci TİFTİK'e, Sayın Doç. Dr. Kerem SEZER'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Fehmi ATEŐ'e sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında laboratuvar sűrecini bizzat yűneten ve yűnlendiren Sayın Doç. Dr. Gűlin ESKANDARI'ye, istatistik konusunda yardımcı olan Sayın AraŐ. Gűr. Semra ERDOĐAN'a, rotasyonlarım sırasında eĐitimime katkılarından dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet İLVAN' a, Sayın Prof. Dr. Bahar UlubaŐ'a, Sayın Prof. Dr. Ali KAYA' ya, Sayın Prof. Dr. Gűkhan CİN' e, Sayın Prof. Dr. UĐur ATİK' e teŐekkűrű borç bilirim.

Hayatımın her anında bitmeyen destekleri ve verdikleri cesaretleriyle varlıklarını hep yanımda hissettiğim aileme teŐekkűr ederim.

Hayatımın bir dűnemini paylaŐtıĐım, asistanlık yıllarımın iyi ve kűtű anlarında yanımda olan tűm dostlarıma ve benimle aynı yolda yűrűyen hekim arkadaşlarıma teŐekkűr ederim.

Dr. Abuzer KURT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	
Obezite	
Tanım genel bilgiler	9
Nedenleri ve sınıflaması	10
Komplikasyonları	11
Metabolik sendrom	
Epidemiyoloji ve tanı kriterleri	12
Gelişiminde genetik faktörler	13
Komplikasyonları	17
Vitamin D	
Tanım genel bilgiler ve metabolizması	19
Kalsiyum üzerine etkileri	25
Kalsiyum dışı etkileri	26
Vitamin D eksikliği	
Kas iskelet sistemi ve diğer etkileri	30
Tedavisi ve korunma	31
MATERYAL METOD	33
BULGULAR	35
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	62
ŞEKİL DİZİNİ	63
TABLolar DİZİNİ	64

ÖZET

Dünyanın büyük bir kısmında endemik olarak görülen D vitamini eksikliği yol açtığı raşitizm ve osteomalazi dışında bir çok sistemik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Metabolik sendromun bir komponenti olan obezite, vitamin D eksikliği için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca son dönemde vitamin D durumu ve metabolik sendrom birlikteliği konusundaki araştırmalar hız kazanmıştır. Son epidemiyolojik bulgular serum vitamin D düzeyinin düşüklüğünün metabolik sendrom riskini arttırdığını destekler niteliktedir. D vitamini eksikliği kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Çalışmamızda risk grubu olan üreme çağındaki obez kadın hastalarda D vitamini durumunu, bunun metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla çalışmaya yaşları 18-50 arası değişen üreme çağındaki obez ($>30 \text{ kg/m}^2$) 94 kadın ve non obez ($<25 \text{ kg/m}^2$) 52 kadın dahil edildi. Grupların fizik muayeneleri yapıldı, kilo, boyları ölçülerek VKİ'leri hesaplandı ve kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Serum vitamin D (25(OH)D) düzeyleri, PTH, açlık kan glukozu, açlık plazma insülini, kan lipidleri, Mg, Ca, P, albümin, kreatinin ve hS-CRP düzeyleri ölçüldü. İnsülin dirençleri HOMA-IR yöntemine göre belirlendi. Gruplarda metabolik sendrom kriterleri değerlendirildi. Elde edilen veriler ile kişiler vitamin D düzeylerine göre 4 ana gruba ayrıldı; $<20 \text{ ng/ml}$ vitamin D vitamin yetmezliği, $20-29.9 \text{ ng/ml}$ hipovitaminöz D, $<30 \text{ ng/ml}$ olan değerler vitamin eksikliği (hipovitaminöz D ve vitamin D yetmezliği beraber düşünüldüğünde), $>30 \text{ ng/ml}$ olan vitamin D değerleri ise normal vitamin D düzeyi olarak kabul edildi.

Sonuç olarak çalışma grubumuzun esasını oluşturan üreme çağındaki obez ($\text{VKI} > 30 \text{ kg/m}^2$) kadınlarda vitamin D seviyesini literatür verileriyle uyumlu olarak düşük saptadık. Ancak çalışmaya dahil edilen normal kilolu kadınlarda da ($\text{VKI} < 25 \text{ kg/m}^2$) vitamin D düzeyini benzer düzeyde düşük bulduk. Ayrıca Vitamin D düzeyi ile obezite ve metabolik sendrom komponentleri arasında anlamlı ilişki saptayamadık. Bu bulgular bölgemizde üreme çağındaki kadınlarda Vitamin D eksikliğinin yaygın olarak görüldüğünü, D vitamini durumunu belirleyen asıl unsurların obezite ve metabolik sendromdan çok, güneş ışığı maruziyeti ve diyet alışkanlıkları gibi etkenlerin olduğunu düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Obezite, Vitamin D eksikliği, Üreme çağı kadın

ABSTRACT

Vitamin D deficiency which can be seen as endemic in most parts of the world, not only is a cause of rickets and osteomalacia, but also is related with other systemic diseases. Obesity which is a component of metabolic syndrome, is accepted as a risk factor for vitamin D deficiency. In recent years, researches regarding the vitamin D deficiency and metabolic syndrome togetherness has been accelerated. Recent epidemiological findings has supported the idea that vitamin D deficiency would increase the risk of metabolic syndrome.

In women vitamin D deficiency is more seen as compared to men. Our study aimed to evaluate the vitamin D status of reproductive aged women and tried to investigate it's relationship with metabolic syndrome components. 94 obese ($>30 \text{ kg/m}^2$) and 52 nonobese ($<25 \text{ kg/m}^2$) women with ages between 18-50 were recruited to our study.

Physical examinations of both groups were done and their weights, heights (BMI values) and blood pressures were measured. Serum vitamin D, PTH, hs-CRP levels along with fasting glucose, fasting plazma insulin and lipid levels were also assessed. Serum Mg, Ca, albümin and creatinine values were evaluated as well. Insulin resistance was determined according to HOMA-IR method. Metabolic syndrome criterias were evaluated and subjects were divided into 4 groups according to their vitamin D levels. These groups were as follows: $<20 \text{ ng/ml}$ as vitamin D insufficiency, $20\text{-}29,9 \text{ ng/ml}$ as hypovitaminosis, $<30\text{ng/ml}$ as vitamin D deficiency, $>30\text{ng/ml}$ as normal.

As a result we found that obese women had low vitamin D levels which was compatible with literature data. However, women with normal weights also had low vitamin D levels. We couldn't find significant relationship between vitamin D levels, obesity and metabolic syndrome. These findings revealed that vitamin D deficiency is common among reproductive aged women in our region. Sunlight exposure and dietary habits seem to be more effective factors in determining the vitamin D status rather than obesity and metabolic syndrome.

Key words: Obesity, vitamin D deficiency, reproductive aged women

GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumlardaki sosyoekonomik düzeyin artması iletişim araçlarının çoğalması ve daha çok insanın sağlık kontrollerine daha kolay ulaşabilmesi nedeni ile önceden bilinmeyen veya önemsenmeyen bazı parametrelerin bilinirliği artmıştır, plazma Vitamin D düzeyi ile ilgili parametreler bunlardan biridir. Plazma vitamin D düşüklüğü giderek artan bir sıklıkta ve yaşamın tüm evrelerinde karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca son yıllarda vitamin D durumunun çeşitli kronik hastalıklar için yeni bir risk faktörü olarak düşünülmesi konuya ilgiyi arttırmıştır. Gerçekten de şimdiye kadar yapılan çalışmalarda 25-hidroksi vitamin D düzeyi düşüklüğünün obezite, glukoz tolerans bozukluğu, bazı romatolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve diyabet ile birlikteliği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda belirgin obez kişilerde; vitamin D düzeyinde düşüklük sekonder hiperparatiroidi gelişmesi olasılığı ve metabolik sendrom oldukça sık bulunmuştur.

Metabolik sendrom abdominal obezite, dislipidemi, kan basıncı yüksekliği, insülin direnci, proinflamatuvar ve protrombotik durum gibi kardiyovasküler hastalığın çoklu risk faktörlerini içerir. Metabolik sendrom komponentlerinin kalsiyum metabolizması ile ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Obez kişilerde serum 25-hidroksi vitamin D'nin düşük olmasının muhtemel nedenlerinin vitamin D'nin yağ dokusunda sekestrasyonu ve obeziteye bağlı malabsorpsiyon olduğu düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında Vitamin D eksikliğinin insülin sekresyonunu bozduğu, insülin kullanımı ve glukoz klirensini düşürdüğü gözlenmiştir. Ancak vitamin D durumu ve diyabet riski ilişkisinin olası moleküler mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Vitamin D eksikliği olan hastalarda hipertansiyon daha sık görülmektedir. Fakat vitamin D tedavisinin hipertansiyon gelişmesini önleyici etkisi gösterilememiştir. Dislipidemi ve proinflamatuvar-protrombotik durum metabolik sendromun komponentidir. Ancak vitamin D seviyesinin metabolik sendromun proinflamatuvar ve protrombotik komponentleri ile ilişkisi konusunda bilgiler oldukça sınırlıdır. Kardiyovasküler hastalığı ve dislipidemisi olan bazı hastalarda vitamin D düzeyi düşüklüğü gözlenmiştir. Vitamin D hipovitaminozisi olan hastalarda total kolesterol düzeyinin yüksek olduğu da gösterilmiştir. Fakat vitamin D durumunun dislipidemi gelişimine etkisi konusunda olası mekanizmalar aydınlatılamamıştır.

Obezite, metabolik sendrom ve plazma vitamin D düzeyi dūřüklüğü birlikteliğinin neden sonuç ilişkisi net değildir. Çalışmamızda; hormonal olarak aktif olan obez kadınlarda kalsiyum metabolizmasında rol oynayan vitamin D, PTH, magnezyum düzeylerinin metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Obezite tanım genel bilgiler

Enerji alımı ile harcanması arasındaki dengesizlik den kaynaklanmaktadır. Türkiye obezite araştırma derneğinin (TOAD) ülkemizde ki fazla kilolu oranı % 39,6 ve obez oranı ise % 29,5 olarak tespit edilmiştir². Bu dağılım cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlardaki obezite sıklığı erkeklerden daha fazladır. Genetik, nörolojik, endokrin, nutrisyonel, sosyoekonomik, psikolojik faktörler, fiziksel aktivite azlığı ve cinsiyete bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Obezite, yağ hücresi sayısındaki artış (hiperplazi) ve/veya hacmindeki büyüme (hipertrofi) ile karakterizedir. Aşırı yağ birikimi yanısıra Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM)' un % 80, kalp damar hastalıklarının % 30'unun ve HT'un % 45-50' nin nedenidir. Obeziteye beraberinde veya sonrasında insülin direnci, dislipidemi ve sempatik sinir sistemi aktivitesi eşlik etmektedir. Obezite dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hem erişkinleri hem de çocuk ve adolesanları etkileyen yaygın epidemik bir hastalıktır¹.

Yağ dokusu enerji deposu olması yanı sıra, vücudun ısını korur, dış etken ve darbelere direnci artırır. Hücre membranlarının oluşumunda gereklidir, Bazı hormonların ve prostoglandinlerin (PG) sentezinde rol oynar, ayrıca yağda eriyen vitaminlerin (A.D.E.K) metabolizmasında gereklidir³.

Yağ dokusunun endokrin fonksiyonu ve gen ilişkisi

Yağ hücresi leptin, adiponektin, rezistin ve visfatin gibi adipokin adı verilen sitokinleri ve Lipoprotein Lipaz enzimini salgılar^{4,5,6,7,8}. Bu adipokinler aracılığı ile enerji metabolizmasını düzenlemenin yanı sıra insülin direnci, kardiyovasküler hastalık, Tip 2 DM ve metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunur. Leptin; yağ dokusu ile beyin arasındaki hormonal aksa yardımcı olur. Kişinin fizyolojik doygunluğu ile psikolojik doygunluğu arasındaki ilişkide rol oynar. Yüksek leptin seviyesi hem gıda alınımını azaltır, hem de termogenezi arttırarak kilo vermeyi kolaylaştırır⁴.

Adiponektin'in karaciğer düzeyinde insülin duyarlılığını arttırıcı ve lipid birikimini önleyici etkisi vardır. Yağ dokusu oldukça fazla damarsal bir yapıya sahiptir. Yağ dokusu artışı yeni kapiller oluşması ile sağlanır. Adiponektin anti-angiogenik etki ile damar oluşumunu önler, dolayısı ile beyaz yağ dokusu

artışını'da önler. Bu aynı zamanda yağ hücrelerinin arasındaki matriks dokuda hipervaskülarizasyonu önleyerek tümör oluşumunu engeller^{4,5,6,7,8}.

Visseral yağ dokuda bulunan CLOCK-GENES genleri memelilerde sirkadiyan-günlük ritmi ayarlayan genlerdir. Bunlar enerji metabolizmasında rol oynar. Uyku ritmi, termogenezis, beslenme, glikoz ve lipid metabolizmasının işleyişi, güneşin doğuşu ve batışı ile senkronize olarak çalışır^{4,5,6,7,8}. Obez ve morbid obezlerde bu ritim bozulmuştur. Obezlerde diüurnal beslenme ön plana çıkar, açlık ve doyunluk arasındaki denge bozulur, hiperfaji başlar, hiperlipidemi, hiperglisemi ve karaciğer yağlanması gelişir⁸.

Obezite nedenleri

Dünyada ve ülkemizde ciddi oranda artış gösteren obezitenin nedenleri kısaca özetlenirse^{9,10} ;

a) Enerji alımını ve tüketimini ayarlayan genetik faktörlerin varlığı. Bu faktörler yukarıda bahsedildiği gibi ritmi bozulan CLOCK-GENES genleri olabileceği gibi, kişinin yeme ve fizik aktivite alışkanlığını etkileyen kalıtsal faktörlerde olabilir.

b) Psikonörotik bozukluklar, yeme alışkanlıkları ve yeme bozuklukları

c) Sedanter yaşam şeklinin yaygınlığı ve insanların bunu kolayca benimsemesi

d) Yağ artışına neden olan besinlerin kolay ve daha ucuz olması.

e) Çevre faktörleri, sosyal ve kültürel yaşam değişiklikleri.

f) Endokrin bazı hastalıklar ve hormonal bozukluklar.

h) Strese bağlı, uyku bozuklukları ve yeme bozuklukları.

i) Sigara bırakılması ve aşırı alkol alınması.

j) Bazı ilaçlar

Obezite sınıflaması

Vücutta aşırı yağ birikimi olarak tarif edilen obezite tanısında üç farklı antropometrik ölçüm kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKI), bel çevresi, Bel /Kalça oranı ve Bel /Boy oranları.

VKI: Vücut ağırlığının boyun metrekaresine oranıdır (kg / m^2)

Bel Çevresi: Santral obeziteyi belirleme bakımından önemlidir. Santral obezite kardiyovasküler hastalık riskini arttıran en önemli nedendir⁴. Erkekde > 94-102 cm, kadınlarda > 80-88 cm olması santral obezite olarak kabul edilir.

Bel/Kalça oranı: Abdominal ile gluteal obeziteyi ayırmada kullanılır. Erkeklerde >0.95, kadınlarda >0.85 ise Android (Abdominal) obezite. Erkeklerde <0.95, Kadınlarda <0.85 ise Jinoid (Gluteal) obezite olarak sınıflandırılır

Bel (cm)/Boy (cm) oranı; <0.5 olmalıdır. Kadın ve erkekde değişmez.

VKI' ya göre sınıflandırma şu şekilde yapılmaktadır¹¹:

<u>VKI (kg /m²)</u>	<u>Sınıf</u>
<18,5	Zayıf
18-24.9	Normal kilolu
25-29.9	Fazla kilolu
30-34.9	Hafif Obezite (Obez 1. Evre)
35-39.9	Orta derecede obezite (Obez 2. Evre)
>40	İleri derecede obezite (Obez 3. Evre) olarak kabul edilir.

Obezite ve komplikasyonları

Yaygınlığı tartışılmaz şekilde artış gösteren obezite birçok organ ve sistemi etkilemekte, bunun sonucu olarak önemli mortalite ve morbiditelere yol açmaktadır. Obezitenin önemli komplikasyonları aşağıda sıralanmıştır^{9,10,11} :

1. Koroner kalp hastalıkları
2. Hipertansiyon
3. Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM), İnsülin direnci
4. Dislipidemi, ateroskleroz ve periferik damar hastalıkları
5. Bazı kanser türlerine yatkınlık (her iki cinsde)
6. Safra kesesi hastalıkları, hepatosteatoz ve reflü
7. Osteoartrit ve gut hastalığı.
8. Safra kesesi hastalıkları ve uyku apnesi
9. Endokrin sistemde değişiklikler
10. Psikososyal bozukluklar.

Metabolik sendrom tanım

Metabolik sendrom; santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci ile karakterize bir sendromdur. Obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom (MS) aynı anlama gelmeselerde, çoğu zaman beraber anılırlar. Çünkü her üçün'de de yağ ve karbonhidrat metabolizması bozukluğu mevcuttur. Metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi açıklamanın güçlüğüne rağmen, bu hastalarda Tip2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskinin oldukça yüksek olduğu iyi bilinmektedir¹².

Epidemiyoloji

Önemli bir halk sağlığı problemi olmaya başlayan MS'un prevalansı dünyada obezitenin artışı ve sedanter yaşamın katkısı ile giderek artmaktadır. Bu durum özellikle Tip2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve başka birçok hastalığın sıklığında artışa neden olmaktadır¹³. Dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda MS sıklığı erkeklerde % 8-43, kadınlarda % 7- 56 gibi çok değişik oranlarda bildirilmektedir. Türkiye de yapılan sınırlı ve bölgesel çalışmalarda MS sıklığı erkeklerde % 23-27, kadınlarda % 8-40 oranlarında tespit edilmiştir¹⁴.

Metabolik sendrom tanı kriterleri:

Metabolik sendrom tanısı için kullanılan çeşitli tanı kriterleri vardır. Dünya sağlık örgütü (WHO)'nın, MS tanı kriterleri içerisinde insülin direnci yer almasına karşın (Tablo1), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III, insülin direnci içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen tanı kriterleri kullanmıştır (Tablo 2). Son olarak ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 metabolik sendrom kongresinde MS için tanı kriterleri önerilmiştir¹⁵. (Tablo 3).

Tablo 1. WHO (Dünya sağlık örgütü) MS tanı kriterleri- 1999¹⁶

<p>Asağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none">- İnsülin direnci- Bozulmuş glukoz toleransı- Aşikar DM <p>ve</p> <p>Asağıdakilerden en az ikisi:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hipertansiyon (>140/90 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)- Dislipidemi (TG >150 mg/dL veya HDL E <35 mg/dL, K <39mg/dl)- Abdominal obezite (VKI >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte 0.90, kadında 0.85)- Mikroalbuminüri (İdrar albumin atılımı >2mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı >30mg) .

Tablo 2. NCEP ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri-2003¹⁷

Asağıdakilerden en az üçü: <ul style="list-style-type: none">- Abdominal obezite (Bel çevresi: E >102 cm, K >88 cm)- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL)- Düşük HDL (E <40 mg/dL, K <50 mg/dL)- Hipertansiyon (KB >130/85mmHg)- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu >110 mg/dL)

Tablo 3. IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri-2005¹⁸

Santral obezite (Bel çevresi: E >94 cm, K >88 cm) İlaveten aşağıdakilerden ikisi <ul style="list-style-type: none">- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)- Düşük HDL (E <40 mg/dL, K <50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak)- Hipertansiyon (KB >130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu >100 mg/dL veya önceden Tip2 DM tanısı almış olmak).
--

Metabolik sendrom gelişiminde genetik faktörler:

Metabolik sendrom; insülin direnci, dislipidemi, abdominal obezite ve hipertansiyon gibi çeşitli bileşenleri içerir. Ortaya çıkan bu farklı klinik durumlar hastalık oluşumunun birden fazla metabolik yoldaki bozukluktan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu nedenle çoklu genetik sebepler metabolik sendromun patogenezi ve progresyonundan sorumlu olabilir. Ancak insan genomunda geçen on yılda belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen MS prevelansındaki aşırı artış, genetiğin yanı sıra güçlü bir gen-çevre ilişkisini düşündürmektedir.

Beslenmenin MS gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair güçlü deliller vardır. Gerçekten de obezite, MS gelişiminde anahtar rol oynayan etyolojik bir faktördür. Hastalığın genetik komponentini tespit etmek için yapılan

çalışmalarda prevalans açısından ırklar arasında oldukça belirgin farklılıklar bulunmuřtur¹⁹. Yapılan bir çalışmada ailesel geçiş ile açlık kan glukozu, insülin, TG ve HDL seviyeleri arasında ilişki ortaya konulmuřtur²⁰. Obezite, glukoz intoleransı ve HDL Düşüklüğü sıklığı monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha yüksek bulunmuřtur²¹. Genetik olarak MS genleri ile donatılmış kişilerde, klinik bulguların ortaya çıkmasında çevresel etkenler son derece önemlidir¹⁹.

Metabolik sendrom gelişiminde yağ dokusu ve obezite

Obezitenin metabolik sendrom gelişiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Adipoz doku glukoz homeostazı ve yağ asitleri üzerinden, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimine neden olur²². Aşırı yağ dokusu ve enerji depolanması periferik dokularda trigliserid (TG) depolanmasını artırır, kas ve yağ dokuda glukoz alımını azaltır; insülin direncine neden olur. Ayrıca yağ dokusu başta glukoz ve yağ metabolizması üzerine etkili insülin sentezini etkileyen ve insülin direncine neden olan adipositokin olarak da bilinen pek çok hormon, tümör nekroz faktörü (TNF) alfa, interlökin (IL)-6, ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ-1) gibi prokoagülan maddeler salgılar²³.

Adiponektin

Adiponektin, yağ dokusundan salgılanan obezite ve insülin direncinde düzeyi azalan bir proteindir. Karbonhidrat intoleransı, Tip2 DM ve iskemik kalp hastalığında da serum adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur. İnsülinin etkisini KC'de artırıp glukoz yapımını azaltır, insülin duyarlılığını artırır. İskelet kasında TG düzeyini azaltır, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Plazma adiponektin düzeyleri; kan şekeri, insülin, VKI ve TG ile ters, HDL ve insülin duyarlılığı ile doğru orantılıdır^{24,25}.

Leptin

Obezlerde leptin düzeyleri artar. Leptin hepatositlerde insülin etkisini inhibe eder ve glukoneogenezi artırır¹⁵. Leptinin etkileştiği biri membrana bağlı olan ve sitoplazmik uzantısı olan, diğeri ise çözünebilir, membrana bağlı olmayan ve sitoplazmik uzantısı olmayan olmak üzere iki farklı reseptör tipi bulunmuştur. Metabolik sendrom'u olmayan kişilerde leptinin daha çok çözünebilir reseptörü ile bağlı olarak plazmada bulunduğu, MS'lu kişilerde ise

çözünebilir reseptörlerin azaldığı ve serbest leptinin plazma düzeyinin yükseldiği ve buna karşın leptinin santral etkilerinin zayıfladığı söylenebilir²⁶.

Rezistin

Genetik olarak obez olan veya beslenme ile obez hale getirilen farelerde plazma rezistin düzeyinin arttığı saptanmıştır²⁷. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise rezistin ile insülin direnci ilişkisinin umulduğu gibi sabit bir bulgu olmadığını ortaya koymuştur²⁸.

Sonuç olarak metabolik sendrom, patogeneğinde çok sayıda faktörün rol oynadığı kompleks bir bozukluktur. Obezite ve hiperinsülineminin primer etken mi, yoksa insülin direncine sekonder olarak mı ortaya çıktığı hala netlik kazanmamıştır. İster başlatıcı bir neden olsun, isterse sekonder insülin direncine bağlı gelişsin, lipolitik aktivitesi ve salgıladığı adipositokinler aracılığı ile metabolik sendrom gelişiminde ve sonuçlarının ortaya çıkmasında özellikle abdominal obezitenin önemli etkileri vardır²⁸.

Metabolik sendrom gelişiminde dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalar, hipertrigliseridemi, apo B düzeylerinde ve küçük yoğun LDL düzeylerinde artış, özellikle HDL₂ fraksiyonunda olmak üzere HDL kolesterol düzeylerinde düşüklük ile karakterize aterojenik dislipidemi gösterirler²⁹. Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, apoB içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artıştır³⁰.

Bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesindeki asıl neden ise metabolik sendromlu hastalarda ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin (SYA) fazla miktarda karaciğere gelmesidir. İnsülin direncinin varlığında, yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz bu nedenle yağ dokusundan SYA çıkışında artış olur. Karaciğere gelen SYA'leri ya mitokondri içine girerek okside olurlar ya da trigliseride reesterifiye edilerek VLDL yapımının artışına neden olurlar³¹.

Obezitede çoğunlukla var olan hipertrigliseridemi, iki yolla HDL'yi düşürür. Birincisi; Lipoprotein Lipaz (LPL) aktivitesinin azalmasına bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. İkinci neden ise VLDL ve HDL arasında kolesterol esterleri ve trigliseridlerin transportunun kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile artışıdır. Trigliseridlerden zengin olan lipoproteinler'den CETP aracılığı ile HDL'ye transfer olan trigliseridler, HDL'nin trigliserid içeriğini artırır. Sonrasında oluşan trigliseridden zengin HDL, hepatik lipaz aktivitesini artırarak daha çok hidrolize edilir. Obez kişilerde hepatik lipaz aktivitesi de artmıştır³².

Karaciğere gelen aşırı SYA, sadece VLDL üretimini arttırmakla kalmaz, Aynı zamanda, Apo1 lipidasyonu ve yeni HDL partiküllerinin oluşmasında önemli bir taşıyıcı protein olan ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) proteinini, nükleer transkripsiyon faktörü olan LXR-alfanın oksisteroller ile bağlanarak ve aktivasyonunu engelleyerek azaltır³³. Sonuçta meydana gelen net etki İnsülin direnci ve SYA artışı ile, ABCA1 fonksiyonları baskılanır, Oksisterollerin ABCA1 gen ekspresyonunu yapması inhibe olur, makrofajlarda ABCA1 degradasyonunu arttırılarak ABCA1 düzeyinin azalmasına ve HDL partiküllerinin azalmasına neden olur^{34,35}.

Metabolik sendrom gelişiminde insülin direnci

Metabolik sendrom ilk tanımlandığından beri patogenezindeki birliktelikten olsa gerek her zaman hiperinsülinemi ve insülin direnci ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem metabolik sendroma “İnsülin rezistans sendromu” denmesine de neden olmuştur. İnsülin direnci başta Tip2 DM olmak üzere tip 1 DM, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Beslenme bozukluğu ve aktivite azlığı gibi çevresel faktörler de periferik insülin direncinin gelişiminde etkilidirler³⁶.

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına beklenen yanıtta daha zayıf biyolojik yanıt alınmasıdır. Ayrıca glukoz homeostazisinde, insülin etkisinin bozulması ya da insüline verilen yanıtta eksiklik de denilebilir³⁶. İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, Tip2 DM patogenezinde önemlidir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır.

İnsülin direncinin özelliklerinden biri de plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonunun artışıdır. SYA karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir. Bunların dışında MS'a eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogenezinde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır³⁷.

Metabolik sendrom ve Diyabet

Tip 2 diyabet, insülinin etkinliğinde bozulma veya insülin salınımında bir defekt ya da her ikisinin birlikteliği ile karakterize bir hastalıktır. Tip2 DM en sık karşılaşılan endokrin bozukluklardan biridir ve gelişmiş ülkelerin çoğunda % 5-10 oranında görüldüğü bildirilmektedir³⁸. Yurdumuzda yapılan en geniş diyabet yaygınlığı çalışması olan TURDEP çalışması; 540 merkezde taranan 20 yaş üzeri 24 788 olguyu kapsamaktadır. Çalışma sonuçlarına göre, Türkiye’de Tip2 DM yaygınlığı %7.2’dir³⁹. Diyabet gelişiminde vücut yağ oranında artışın önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, aile çalışmaları ile güçlü genetik temellerin bulunduğu net olarak gösterilmiştir. Beden kütle indeksi 40 kg/m²’nin üzerinde olan aşırı obez olguların % 30-50’si hayat boyu diyabet olmaya adaydırlar³⁸.

Plazma glukozunda, normal değerler üzerindeki artış, tipik olarak metabolik sendromun ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Plazma glukoz seviyelerindeki artışlar değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Bunların en hafif formu glukoz tolerans bozukluğu (GTB) olup, bir diğer anormallik bozulmuş açlık glukozu (BAG)’dur. GTB ve BAG gibi daha düşük plazma glukozuna neden olan olaylar da kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleridir⁴⁰. Bu prediyabetik dönemin özelliği insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığıdır. Glukoz tolerans bozukluğu saptanan olguların % 30’unda 10 yıl içerisinde aşikar diyabet geliştiği gözlenmiştir⁴¹. Metabolik sendromun patogenezinde yer alan mekanizmaların insülin direncine dayandığı ve bunların Tip2 DM gelişimine yol açan mekanizmalarla önemli bir benzerlik içerdiği görülmektedir³⁸.

Metabolik sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Bir çok araştırmada metabolik sendrom tanısı almış hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı tespit edilmiştir. Klasik MS kriterleri içine dahil olmasa bile C-reaktif protein (CRP) yüksekliği de metabolik sendrom hastalarında artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir⁴². Obezite kardiyak yapı ve fonksiyon anomalilerine neden olur. Bu anomaliler obezitenin süresi ve derecesi ile yakından ilişkilidir. Obez hastalarda total kan volümü artar ve periferik vasküler direnç düşer. Ventrikül doluş basıncı artar ve duvar stresini artırır, sonuçta sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon gelişir.

Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon

Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık % 50'si insülin dirençli ve hiperinsülinemiktir^{43,44}. Hipertansiyonun deneysel ve genetik modellerinde insülin direnci gösterilmiş olmasına ve hipertansiyonun insülin direncinin bir bileşeni olmasına karşın aradaki ilişki net olarak belli değildir. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3'ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kat fazladır. Beden kütle indeksi arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Beden kütle indeksi ile kan basıncı arasında ilişki tuz alınımindan bağımsızdır. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezite de hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksdaki (HHA) değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir.

Aşırı beslenme norepinefrin düzeylerini artırır, sempatik aktivite artar. Yağ kitlesi arttıkça insülin direnci ve hiperinsülinemi olur, hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Hiperinsülineminin hangi mekanizmalarla hipertansiyona yol açtığı Tablo 4' de gösterilmiştir. Obez kişilerde hipertansiyon yaygınlığının yüksek olmasının bir nedeni de psikososyal etkenlerdir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon ve kronik stresi birbirine bağlayan anahtar mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Strese karşı bozulmuş sistemik vazodilatasyon yanıtı obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantıdan sorumlu olabilir. Stres anında insülin direnci yanında RAS aktivite artışı, endotel fonksiyon bozukluğu yapar ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini arttırarak, vazodilatasyonu engelleyebilir. Strese karşı yanıt olarak gelişen deri ve kas vazodilatasyonun yetersiz olması obezitede gözlenen abartılı kan basıncı artışına katkıda bulunabilir⁴⁵.

Metabolik Sendrom ve Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastası olan kişilerin yarısından fazlası aynı zamanda metabolik sendrom tanısı almaktadır. Botnia çalışmasında metabolik sendromlu hastalarda, koroner arter hastalığı riskinin 3 kat, kardiyovasküler ölüm riskinin ise 5 kat arttığı gösterilmiştir⁴⁶. Yapılan bazı çalışmalarda diyabetik olmayan metabolik sendrom hastaları da koroner arter hastalığı eşdeğeri sayılmış ve bu

nedenle MS hastalarında da hedef LDL kolesterol 100mg/dL olarak belirlenmiştir.

Tablo 4. Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği olası mekanizmalar

<ul style="list-style-type: none">-Sempatik sinir sistemi etkinliği ve RAS aktivitesi artar-Böbreklerde sodyum / su geri emilimi artar-Tuza karşı vasküler pressör cevabın ve Angiotensin II'nin pressör cevabının artması-Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:<ul style="list-style-type: none">Na⁺ / K⁺-ATP az etkinliği azalırNa⁺ / H⁺ pompasının etkinliği artarCa⁺²-ATP az etkinliği azalır-Büyüme faktörlerinin stimülasyonu-Vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması, vazopressör olan endotelin sekresyonunun artması.
--

Sonuç olarak metabolik sendrom multifaktöryel bir hastalık olup bu hastalarda koroner arter hastalığı riskini minimal düzeye indirmek için yaşam şekli değişiklikleri ve bazı farmakolojik ajanlarla tedavi uygun bir yaklaşım olabilir.

Metabolik Sendrom ve Kalp Yetmezliği

Obezite, Tip2 DM ve metabolik sendromdaki en önemli mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır⁴⁷. Metabolik sendrom, kalp yetmezliği gelişimi için önemli bir risk faktörü olup morbid obez 74 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların üçte birinin kalp yetmezliği bulguları gösterdiği ve kalp yetersizliği olasılığının obezite süresi ile arttığı gösterilmiştir⁴⁷. İnsülin direncinin hangi mekanizmalarla kalp yetmezliğine neden olduğu tartışmalıdır. Glikosilasyon ve glikosilasyon ürünlerindeki aşırı artış, sodyum retansiyonu, sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ve artmış anjiyotensin II cevabı, bozulmuş kardiyak fonksiyonlardan sorumlu olabilir. Ayrıca, TNF-alfa, IL-6 ve düşük adiponektin düzeyi gibi hormonal nedenler de insülin direncinde, kardiyak disfonksiyona sebep olabilir⁴⁸.

D vitamini tanım, genel bilgiler

Hidrofobik, yağda eriyen vitamin grubundan olan A.D.E.K vitaminleri içinde yer alan D vitamini, primer olarak intra ve ekstrasellüler kalsiyum ve

fosfor regülasyonunda rol oynayan en etkili hormon olarak tanımlanmaktadır. Güneş ışığı vitamini olarak da adlandırılan D vitamini kimyasal açıdan en büyük (27C) steroid yapıda hormondur⁴⁹. Kalsidiol 25(OH)D, kalsitriol 1.25 (OH)₂D₃, ergokalsiferol D2 (bitkisel kaynaklı) ve kolekalsiferol D3 (hayvansal kaynaklı) olarak adlandırılırlar.

D vitamini öncülü olan previtamin D₃, deride bulunan provitamin D₃ (7-dehidrokolesterol)'den ultraviyole ışınları aracılığı ile nonenzimatik olarak katalizlenerek sentez edilir. Sentezin oluşabilmesi için güneş ışınlarının 290-315 nm dalga boyunda olması ve maruziyetin 20-30 dakika olması yeterlidir. Dalga boyu 295 nm'de ve yaz ayının öğle saatlerinde sentez en fazladır. Günlük el ve yüzün ortalama 20 dakika maruziyeti yeterli olup günlük 200 internasyonal ünite (IU) oral alıma eşit olduğu tahmin edilmektedir⁵⁰.

Dünyanın tropikal ve subtropikal bölgeleri dışında kalan, görece az güneş ışığı alan bölgelerinde (meslek ve sosyal durum nedeni ile kapalı yerlerde) yaşayanlarda bu dönüşüm yeterli derecede olmayabilir ve bu kişiler diyetlerine ilave D vitamini almalıdırlar. Cildi beyaz olan kişilerde epiderminin içinde UV ışınlarının geçişi daha fazla olur ve dönüşüm daha hızlıdır. Esmerlerde, siyah derililerde ve ırksal özellik nedeniyle cildi kalın olanlarda 7-dehidrokolesterol'ün D₃ vitaminine dönüşümü yavaş olur. Buradaki en önemli faktörün melanin olduğu düşünülmektedir. Melanin UV ışınlarını absorbe ederek vitamin D dönüşümünü azaltır. Güneşde fazla kalan insanlarda D vitamini intoksikasyonu gelişmemesinin nedeni; prekolekalsiferol ve kolekalsiferol'ün kalsiyum metabolizmasında çok az etkili olan fotoizomerlerine dönüşmeleri olduğu gösterilmiştir^{51,52}.

Fizyolojik olan bu UV ışınlarına maruziyet sistemine alternatif olan diyetdeki D vitamini (kolekalsiferol) proksimal ince bağırsaktan kana geçer. Diyet D vitaminleri hayvansal D vitamini kolekalsiferol (D₃) ve bitkisel kaynaklı D vitamini ergokalsiferol (D₂) olacak şekilde sınıflandırılır. D vitamini takviyesi süt içine konularak yapılır ve bu sıklıkla ergokalsiferoldür (D₂). Ancak kolekalsiferol (D₃) ve ergokalsiferol (D₂) arasında metabolik olarak fark yoktur⁴⁹.

Bebekler, yatalak kişiler ve yaşlılarda güneş maruziyeti yetersiz olduğundan vitamin D sentezi yetersiz olabilir. Ayrıca, kuzeydeki bölgelerde, özellikle kış aylarında sentez için yeterli UVB olmadığından D vitamini

zenginleştirilmiş gıdalar diyetle eklenmelidir. Özellikle diyetlerinde balık eti olmayan katı vejeteryanlar kış aylarında vitamin D eksikliği açısından ciddi risk altındadırlar⁵¹.

Vitamin D metabolizması

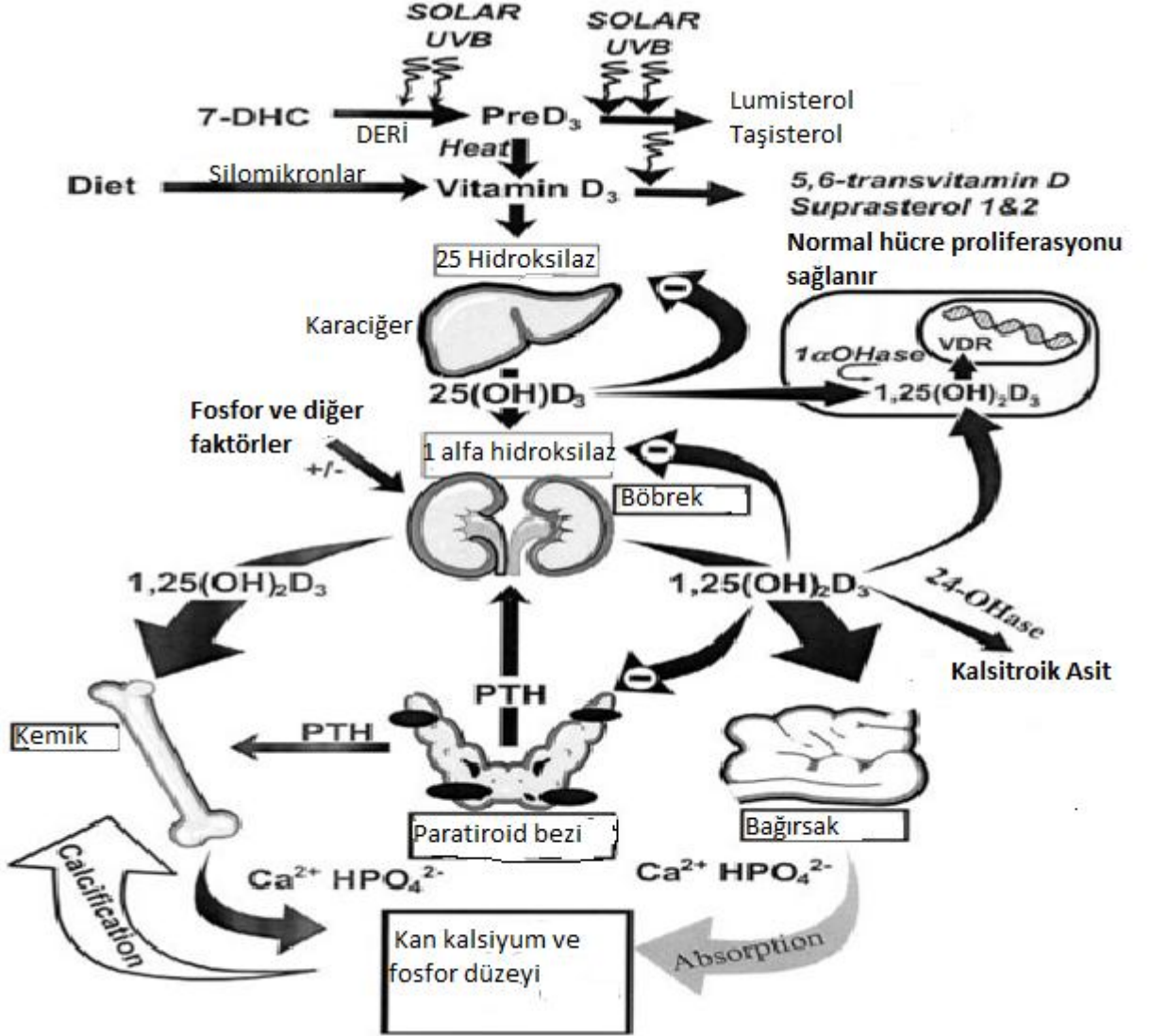
Vitamin D'nin 2 major formu mevcuttur. Kolekalsiferol (D3) güneş maruziyeti sonrasında deride UVB radyasyon ve purifikasyonu sonrasında yağ dokudan 7-dehidrokolesterol çıkarılmasıyla üretilir. Ergokalsiferol (D2) kolekalsiferolden farklı bir yan zincire sahiptir (örn. Bir C₂₄ metil grubu ve C₂₂ ve C₂₃ arasında bir çift bağ) ve ergosterolün irradiasyonu ve ardından purifikasyonu ile elde edilir. Kolekalsiferol iki basamaklı biyoaktivasyona uğrar ve asıl aktif şekli olan 1.25(OH)₂D (kalsitriol) çevrilir⁵³. İlk basamak 25 hidroksilasyon basamağı olup hız sınırlayıcı basamak değildir. Dolaşımdaki 25(OH)D ve vücuda giren ön substrat düzeyine bağlı olarak enzim aktivitesi değişir. İkinci basamak böbrekdeki 1 alfa hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyondur. Bu basamak vitamin D sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır⁵⁴. Aşağıdaki şekilde vitamin D metabolizması gösterilmiştir (şekil 1).

Diyetle alınan vitamin D şilomikronlar aracılığıyla yağda eriyen bir vitamin olarak ince bağırsaklardan emilir. Bu olay besinsel lipidlerin absorpsiyonu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D3 vitamini daha çabuk ve daha fazla absorbe edilir. Karaciğer, safra hastalıklarında ve steatore durumunda bu vitaminlerin absorpsiyonu azalır. D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir globulin olan D vitamini taşıyıcı protein tarafından taşınırlar⁵³. D vitamini oldukça lipofilik olduğundan dolayı karaciğerde ve adipoz dokuda birikir. Buradaki vitamin stoku depo görevi görür, alımında eksiklik veya yokluk durumunda altı aya kadar vücudun ihtiyacı karşılanabilir⁵⁴.

Diyetle alınan ve deride dönüşümü yapılan aktif D vitamini prekürsörleri karaciğere gelerek endojen olarak sentezlenen vitamin D3'e metabolize edilirler. Hepatik bir enzim olan 25 hidroksilaz enzimi vitamin D molekülünün 25. Pozisyonuna bir hidroksil grubu ekler ve 25(OH)D (kalsidiol) formasyonuna neden olur. D vitamini sentezinde ilk basamak olması ve yarılanma ömrünün uzun olmasından dolayı kandaki 25(OH)D düzeyi D vitamininin en doğru göstergesidir⁴⁹. Oral yolla alınan vitamin D parantral uygulamadan farklı olarak

plazma 25(OH)D düzeyini daha hızlı ancak daha kısa süre artışına neden olmaktadır⁵⁵.

Şekil 1: Vitamin D metabolizması⁵³



Çeşitli nedenler ile aşırı miktarda D vitamini alımı serum 25(OH)D düzeyinde önemli bir artışa yol açmaktadır. İlginç olarak birlikte 1,25(OH)₂D'de verildiğinde bu artış önlenmektedir⁵⁶. Serum 1,25(OH)₂D düzeyinin yükselmesi 25(OH)D'ün parçalanmasını hızlandırarak, 25(OH)D düzeyinin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir⁴⁹.

25(OH)D kemik ve bağırsakta etkilidir, ancak sadece yüzde biri potenttir. Kalsitriol (1,25(OH)₂D) karaciğer 25 hidroksilaz üzerine kısmi geri besleme mekanizması vardır, ancak bu yüksek miktarda vitamin D alımı sonucunda

oluşacak vitamin D intoksikasyonunu önleyebilecek düzeyde değildir. Karaciğer vitamin D için esas depolanma bölgesidir ve yarılanma ömrü yaklaşık 14 gündür⁵⁷. Yüksek miktarda vitamin D oral olarak alındığında, vitamin D'nin fazlası adipoz dokuda depolanır. Bu bölgeler satüre olduğunda, vitamin D serumda kalır ve toksik dozlarda 25(OH)D oluşumuna neden olur⁵⁸. Karaciğer aynı zamanda 25(OH)D'ü inaktif metabolitlerine metabolize edebilme yeteneğine sahiptir. Bu P-450 sistemi tarafından gerçekleştirilir ve alkol, barbitüratlar ve fenitoin tarafından metabolizasyonu arttırılır⁵⁴.

Karaciğerde sentezlenen 25(OH)D aktif formuna dönüşmek için vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak böbreklere gider. Normalde sirkulasyondaki bağlanma bölgelerinin sadece yüzde 3-5'i doludur, bunun bir sonucu olarak bu proteinin nefrotik sendrom gibi idrarla kaybın çok yüksek olduğu durumlar dışında vitamin D metabolizmasında hız sınırlayıcı basamak değildir⁵⁹. Tübülde, filtre edilmiş olan 25(OH)D-vitamin D bağlayıcı protein kompleksinin böbrek hücreleri içine girişi reseptör aracılıklı endositoz ile olmaktadır⁶⁰. Kubilin ve megalin adlı iki protein bu süreçte yer almaktadır; bu proteinlerden herhangi birinin eksikliği idrarda 25(OH)D atılımına ve bunun sonucu olarak yapılan deneysel modellerde 1,25(OH)₂D azlığına ve kemik hastalığına neden olduğu gösterilmiştir^{60,61}.

Tübüler hücrelerin içinde 25(OH)D, D bağlayıcı proteinden ayrılır. Renal tübüler hücrelerde daha sonra 25(OH)D'e hidroksil ekleyebilen ve vitamin D'nin en aktif formu olan 1,25(OH)₂D oluşturan ya da inaktif metabolit olan 24,25(OH)₂D oluşturan iki enzim bulunmaktadır (1 alfa hidroksilaz ve 24 alfa hidroksilaz)^{62,63,64,65}. Her iki enzim de P-450 sisteminin üyeleridir⁶⁶. İnsanlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin baskın olduğu bölge distal nefrondur⁶⁵.

Plazma 1,25(OH)₂D seviyesini etkileyen faktörler

Plazma 1,25(OH)₂D konsantrasyonu, 25(OH)D varlığına, 1 alfa hidroksilaz ve 24 alfa hidroksilaz enzim aktivitelerine bağlıdır. 1 alfa hidroksilaz enzimi primer olarak şu üç etken tarafından denetlenmektedir; Paratiroid hormon (PTH), Plazma fosfat ve 1,25(OH)₂D konsantrasyonu⁶⁶. D vitamini sentezinde 1 alfa hidroksilaz basamağı sonrası oluşan 1,25(OH)₂D en etkin vitamindir. Plazmadaki konsantrasyonu 25(OH)D düzeyinin yaklaşık binde biri kadardır. Bu enzimin ana düzenleyicisi PTH ve enzimin substratı olan

25(OH)D'dir⁵³. Adı geçen enzim eğer hipokalsemi varsa PTH tarafından indüklenir. Hiperkalsemi varsa indüklenme olmaz. Hipokalsemi; 1,25(OH)₂D oluşumunu hem direkt etkisi ile hem de PTH aracılığı ile artırır. Ayrıca 1,25(OH)₂D paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece kendi sentezini düzenler⁵⁴.

Vitamin D için diğer bir düzenleyici faktör fosfattır. Hipofosfatemi 1 alfa hidroksilazı indükler, hiperfosfatemi ise inhibe eder. Fosfatın enzim üzerindeki etkisi direkttir; paratiroid bezinin yokluğunda bile fosfat yüklenmesi enzimi inhibe eder. Adı geçen enzim kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde inhibe edilebilir⁶⁷. PTH sekresyonu artışı (sıklıkla plazma kalsiyum konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olarak) ve hipofosfatemi enzimi stimüle ederek 1,25(OH)₂D üretilmesini sağlarlar^{62,68}. 1,25(OH)₂D sentezi ayrıca böbrek hücreleri yüzeyindeki vitamin D reseptörleri tarafından da düzenlenebilir; bu reseptörlerin downregülasyonu vitamin D aktivasyonunda önemli bir role sahip olabilir⁶⁷. Böbreklerde 1,25(OH)₂D üretimi fosfatürik hormon olan fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) tarafından da regüle edilmektedir. Bu hormonun azalması otozomal hipofosfatemik raşitizm ile ilişkili anormalliklere neden olmaktadır.

Büyüme hormonu ve prolaktin 1,25(OH)₂D sentezini stimüle eder; büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında artmış olan etkin D vitamini gereksinimi esas olarak bu mekanizma ile karşılanır. Estrojenler karaciğerde D vitamini bağlayan protein sentezini ve plazma düzeyini artırarak 1,25(OH)₂D düzeyini artırırlar, 1 alfa hidroksilaza dokunmazlar⁶⁹.

D vitamini metabolitleri ve eliminasyonu

D vitamini aktif formu olan 1,25 (OH)₂D'nin yarılanma ömrü 3-5 gün kadardır, 25(OH)D'den farklı olarak yağ dokusunda birikme eğilimi göstermez. Böbrekte 25(OH)D kısmen 24,25(OH)₂D'e dönüştürülür; bunun kalsiyum üzerine etkinliği düşüktür. Plazmadaki konsantrasyonu 1,25(OH)₂D'ninkinin 100 katıdır ve fizyolojik önemi tartışmalıdır⁵³. Diğer metabolitleri 25,26(OH)₂D, 1,24,25(OH)₃D, 1,25,26(OH)₃ D ve 25-OH-26,23 laktondur. Bu metabolitlere ek olarak insan ve hayvanlarda yaklaşık 30 başka metabolit izole edilmiştir. Bu metabolitlerin hiçbir biyolojik özelliği saptanmamıştır⁵³. D vitaminleri ve

metabolitleri steroidler gibi karaciğerde hidroksillenerek ve konjuge edilerek inaktive edilirler. Metabolizasyonunda sitokrom P450 enzimleri rol oynar. Enzim indüksiyonu yapan ilaç kullanımı (fenitoin, fenobarbital) olan kişilerde göreceli D vitamini yetersizliği oluşabilir⁵⁴.

Vitamin D kalsiyum üzerine etkileri

D vitaminin temel görevi kemik matriksine kalsiyum ve fosfat geçmesini sağlamak için; bu iki iyonun serum düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır⁵³. D vitamini bu ana görevi üç hedef yapıyı etkilemek suretiyle yapar; bağırsak, kemik ve böbrekler. D vitamini ve onun aktif metabolitleri ince bağırsak epitelini tarafından kalsiyum absorpsiyonunu arttırmaları (az miktarda fosfat ve magnezyum absorpsiyonu)⁵⁶. Kalsiyum mukoza epitel hücrelerinde taşınması; hücre membranında ve sitoplazmada bulunan; intestinal kalbindin diye adlandırılan spesifik transporter moleküllerinin yardımı ile olur. D vitamini bu etkisini, epitel hücresinde D vitamini reseptörünü aktive ederek ve böylece hücre nükleusundaki spesifik bir genin transkripsiyonu arttırarak hücrede kalbindin ve kalsiyum pompası ekspresyonunu stimüle etmek suretiyle yapar⁷¹.

D vitamininin kemikler üzerine antiragistik etkisi vardır. Bu etki bir görüşe göre kalsiyum ve fosfatın barsaktan absorpsiyonun artması sonucu kemiğin yapımında kullanılacak olan substrat düzeyinin artmasına bağlıdır. Diğer bir görüşe göre D vitamininin bu şekilde etkisine ilave olarak daha önce oluşmuş olan kemik dokusundan kemik rezorpsiyonunu arttırması ve oradaki kalsiyumun mobilizasyonuna neden olmasıdır⁵³. Tüm kemik dokusu bir taraftan yıkılırken diğer taraftan yeniden oluşur. Bu olaya yeniden yapılanma (remodelling) denir. Bu olay vitamin D' nin direk etkisine bağlıdır ve PTH'dan bağımsız bir şekilde meydana gelir. Yıkımın artması vücut sıvılarının kalsiyum düzeyini yükseltir⁵⁶. Bu durum gelişmekte olan çocuklarda epifiz plağında yeni kemik oluşumunu ve mineralizasyonunu hızlandırır. Büyümesini tamamlamış olan erişkinlerde ise eski kemik dokusunun yenilenme ve dönüşümünü arttırır. Dışardan yüksek doz vitamin D alımı kemikten mobilizasyona bağlı hiperkalsemi meydana getirir. Diğer yandan, osteoblastlar 1,25(OH)₂D reseptörlerine sahiptir. D vitamini osteoblastlar tarafından üretilen osteokalsin (osteokalsin= karboksiglutamik asid proteini) düzeyini arttırırken tip 1 kollajen sentezini azaltarak osteoblast fonksiyonlarının regülasyonunda kısmen rol oynarlar^{53,56}.

1,25(OH)₂D ultrafiltrattaki kalsiyum ve fosfatın tubulus hücreleri tarafından reabsorbsiyonunu direkt etkisiyle artırır. Böylece kalsiyum ve fosfat atılımını azaltır. Öte yandan D vitaminin oluşturduğu hiperkalsemi, PTH salgısını azaltarak sekonder hiperparatiroidizm gelişmesine engel olur⁵³.

D vitaminin kalsiyum dışı etkileri

D vitamini ve aktif metabolitlerinin, kalsiyum homeostazisi dışında kalan, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücresel - humoral immünite ve diğer bazı olaylar ile ilgili etkileri de vardır. Hemopoyetik ana hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşmasında rol oynayabilirler, proliferasyonu azaltabilirler⁷². Raşitizmde anemi olması, kemik iliği selülaritesinin azalması, nötrofillerin yaptığı fagositozun azalması ve infeksiyon sıklığının artması söz konusu etkilerin varlığını doğrular⁵⁴. Hücre kültürlerinde promyelositlerin, monositlere farklılaşmasını stimüle ettiği bulunmuştur. Monositler osteoklastların prekürsörüdür. D vitamini; osteoklast oluşturmak üzere monositlerin füzyonunu kolaylaştırabilir. Bazı lösemik hücre tiplerinde ve malign hücre türlerinde 1,25(OH)₂D reseptörleri bulunur. Yüksek konsantrasyondaki D vitamininin bu hücrelerin kültürlerinde hücre çoğalmasını baskıladığı saptanmıştır⁵⁴.

D vitamini çizgili kas gücünü arttırdığı ve eksikliğinde kasılmada zayıflık olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. D vitamininin hem immünstimülan hemde immünsüpresif etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. 1,25(OH)₂D, interferon gama'nın interlekin 1 (İL-1) salgılatıcı etkisini artırır. İL-1 kemiğin rezorbsiyonunu stimüle eden lenfokindir⁵³.

Parathormon ve vitamin D ilişkisi

Paratiroid hormon (PTH) paratiroid bezlerinde yapılmakta, kalsitonin ve aktif D vitamini ile beraber kalsiyum ve fosfor homeostazisini düzenlemektedir. PTH hücre zarındaki reseptörlere bağlanır. Adenilat siklazı uyararak cAMP üretimini hızlandırır ve intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artmasını sağlar. Böbreklerde, kalsiyum reabsorbsiyonunu ve fosfatın ekskresyonunu uyarmaktadır. PTH ayrıca bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırmaktadır. Serumda 1,25(OH)₂D düzeyinin artması ile PTH salgılanması inhibe olur⁷¹.

Vitamin D eksikliği tanımı

Vitamin D eksikliğinin tanımıyla ilgili kesin değerler yoktur. Bir çok kişi <20 ng/mL(veya <50nmol/L) 25(OH)D düzeyini vitamin D yetmezliği olarak tanımlanmasında hemfikirdir, 20-29.9ng/mL (veya 51-74 nmol/L) 25(OH)D olan düzeyler ise hipovitaminöz D olarak tanımlanırken, >30 ng/ml 25(OH)D yeterli olarak tanımlanmaktadır^{81,82,83}. Bazı kaynaklarda <40 ng/ml veya <50ng/ml vitamin eksikliği olarak alınmıştır^{84,85} (nmol/L'yi ng/ml'ye çevirmek için; nmol/L değeri 2,5'a bölünür ve ng/ml değeri bulunur⁷³).

D vitamini eksikliği sendromu laboratuvar olarak üç dönemde oluşur. Birinci dönemde hipokalsemi gelişir, buna bağlı olarak paratiroid hormon salgısı artar. Plazma fosfat düzeyi normaldir. Kemiklerde ancak radyolojik olarak saptanabilen hafif demineralizasyon hali vardır. İkinci dönemde kalsemi normal düzeye çıkar, fakat fosfat düzeyi düşmüştür, aminoasidüri vardır. Plazmada PTH düzeyi daha da yükselmiştir. Bu dönemde dışarıdan verilen ilave hormona kemikler yanıt verir ve hiperkalsemi oluşur. Kemiklerde belirgin raşitizm ve osteomalazi belirtileri ortaya çıkar. Üçüncü dönemde kalıcı hipokalsemi gelişir; plazma fosfat düzeyindeki düşme daha belirginleşir. PTH konsantrasyonu daha da artar. Dışardan verilen hormon kalsemiyi yükseltmez. Kemiklerin büyümesi ve yenilenmesi durmuştur. Demineralizasyon çok belirgindir.

Vitamin D'nin sağlık üzerine faydalarından maksimum düzeyde yararlanılabilmesi için >75 nmol/L ya da >30 ng/mL 25(OH)D'ye ihtiyaç duyulmaktadır. Yeterli güneş maruziyeti olmadığında, çocuk ve yetişkinlerin ihtiyaçları için günlük 800-1000 IU gereklidir. Raşitizm hastalığı ilk olarak Sniadecki tarafından 1822'de tanımlanmıştır⁷⁵. Merkür ark lambası ya da güneş ışığından UVB ile önlenmesi ve tedavi edilmesi ise 100 yıl sürmüştür^{76,78}.

Vitamin D kaynakları

İnsanların çoğunda vitamin D'nin en önemli kaynağı güneş ışığına maruz kalmaktır, sirkülasyondaki vitamin D'nin büyük bir kısmını oluşturan 25(OH)D mevsimsel ve enlemsel değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir⁷⁹. Somon, uskumru ve ringa balığı gibi yağlı balıklar ve morina balığı karaciğeri yağı gibi balık yağları olmak üzere az sayıda gıda doğal olarak Vitamin D içermektedir.

Ülkemizde sadece bazı firmalar süt ve bebek bisküvilerini vitamin D ile zenginleştirmektedir.

Vitamin D eksikliği nedenleri

İnsanlarda vitamin D'nin en önemli kaynağı güneş ışığı maruziyetidir^{76,79,81}. Solar UVB radyasyonun dünyaya ulaşmasını engelleyen ya da UVB radyasyonun deriye penetre olmasını engelleyen her durum vitamin D3'ün deri sentezini etkilemektedir^{74,80}. Melanin UVB radyasyon absorpsiyonunda oldukça etkilidir, ve bu nedenle deri pigmentasyonu artmış kişilerde vitamin D3 sentezi önemli derecede azalmaktadır⁹⁷. Benzer olarak güneşten koruma amaçlı kullanılan SPF 15 adlı faktör UVB radyasyonun %99'unu absorbe ederek vitamin D sentezini azaltmaktadır⁹⁸. Deri rengi koyu olan Afro-Amerikalılar SPF 15 koruyuculuğa sahiptirler, ve bu nedenle derilerinde vitamin D sentezi %99 azalmıştır^{80,97}. Güneş ışınlarının dünyaya geliş açısının Vitamin D' nin sentezinde önemli rolü olduğu için insanların yaşadığı enlemin eksiklik üzerinde ciddi rolü vardır. Vitamin D eksikliğinin enlem farkı olan ülkelerdeki dağılım sıklığı tablo 5' de gösterilmektedir¹⁴⁹.

Yapılan çalışmalar çocukların ve yetişkinlerin %30-50'sinin vitamin D eksikliği riski taşıdıklarını göstermektedir^{99,108}. Yaşlanma, deride vitamin D3'ün prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün azalmasıyla ilişkilidir. 70 yaşında bir kişi, genç yetişkin bir kişideki 7-dehidrokolesterolün yaklaşık %25'ine sahiptir, bu nedenle deride vitamin D3 sentez kapasitesi %75 azalmıştır¹⁰⁹. Vitamin D yağda çözünür olduğundan, kolaylıkla yağ hücreleri tarafından depolanabilmektedir. Obezitenin vitamin D eksikliğiyle ilişkisi bulunmaktadır, bunun nedeni vücuttaki yağ havuzunda yüksek miktarda vitamin D sekestrasyonu ve bağırsak düzeyindeki emilim safhasında eksiklik olmasıdır¹¹⁰. Ayrıca Antiepileptik, glikokortikoid kullanımı, malabsorpsiyona neden olan hastalıklar (çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi..), karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu vitamin D eksikliğine neden olan diğer yaygın nedenlerdir¹¹¹.

Tablo 5: Vitamin D eksikliğinin enlem farkı olan ülkelerdeki dağılım sıklığı

ÜLKELER	YAŞ ARALIĞI	PREVALANSI	NEDENLERİ
Moğolistan	Okul öncesi 9-11 yaş çocuk	%50 %32	Kalsiyum alımı, güneş maruziyeti ve mevsimsel
Çin	12-14yaş çocuk	%7-45	Kalsiyum alımı, güneş maruziyeti ve mevsimsel
Endonezya Malezya	18-40 yaş arası kadın	%60	Etnik köken, giyim tarzı
Endonezya	>65 kadın	%35	Etnik köken, giyim tarzı
Malezya	50-65 arası kadın	%70	Etnik köken, yağ oranı, BMI
Polonya	60-90	%83	Mevsim, yaş
Türkiye (Ankara)	18-38 yaş anne	%46	Annede sosyoekonomik nedenler, güneşe maruz kalma
(İzmir)	14-18 yaş genç kız	%15,6-%59,4 (kış) %15,6-%25 (yaz)	Sosyoekonomik seviye, kalsiyum alımı, mevsimsel.
Tunus	20-60 yaş kadın	%47,6	Cinsiyet, giyim tarzı, kalsiyum ve vit D az alımı
İran	Anne	anne(kış) %46 anne	Mevsimsel
Lübnan	30-50 yaş erkek ve kadın	%30,7-%61,8	Mevsimsel, cinsiyet, sosyoekonomik seviye vitamin D alımı ve BMI
Ürdün	18-45 yaş erkek ve kadın	%62,3 (yaz) %50 (kış)	Mevsimsel, giyinme tarzı
Hindistan	Genç kadın	% 42	Sosyoekonomik seviye, cinsiyet
Pakistan	Anne	% 45	Annede eğitim seviyesi, mevsim ve yaş.
Bangladeş	16-40 yaş kadın	%12-17	Sosyoekonomik seviye ve giyim tarzı
Arjantin	>65 kadın- erkek	%67	Enlem, mevsim ve kalsiyum alımı
Şili	Premenap. Postmenap.	%27 %60	Yaş, kalsiyum alımı ve mevsim

Vitamin D eksikliğinin kas iskelet sistemi üzerine etkileri

Çocuklarda Vitamin D eksikliği büyüme geriliği^{77,87} ve raşitizmin klasik bulgu ve semptomlarının oluşmasına neden olmaktadır^{76-78,87}. Yetişkinlerde vitamin D eksikliği osteopeni ve osteoporoza neden olabilir ya da var olan durumu ağırlaştırabilir ve fraktür riskini artırır^{81,82,88,89}.

Kas güçsüzlüğü uzun süredir Vitamin D eksikliği ile ilişkilendirilmektedir. İskelet kasında bir vitamin D reseptörü bulunmaktadır⁹⁰ ve vitamin D eksikliği proksimal kas güçsüzlüğü, vücudun sallanmasında artış ve düşme riskinde artış ile iliřkilidir⁹¹⁻⁹³.

Yetişkinlerde vitamin D eksikliği ayrıca iskelet mineralizasyon defektine de neden olabilir. Mineralize olmayan osteoid periosteal katman için zayıf yapısal destek sağlamaktadır. Sonuç olarak, osteomalazili hastalar sıklıkla eklem ve kaslarında sızlama ve ağrı şeklinde izole ya da global kemik rahatsızlığından şikayet ederler⁹⁴⁻⁹⁶.

Vitamin D eksikliğinin kas iskelet dışındaki etkileri

80 yıldan uzun bir süre önce, ABD'de daha uç paralellerde yaşayan insanların kanser nedeniyle ölüm açısından daha yüksek risk taşıdıkları bildirilmiřtir¹¹². 1980 ve 1990'larda yapılan bazı gözlemlerde daha yüksek paralellerde yaşamanın kolon, prostat, meme ve diğer birçok kanserden ölüm riskini artırdığı belirlenmiřtir¹¹³⁻¹¹⁸. Bu bölgelerde yaşamak vitamin D3 sentezini engellediğinden, kanser mortalitesi ile vitamin D eksikliği arasında ilişki olabileceği savunuldu. Hayatları boyunca güneşte daha çok kalan kadın ve erkeklerde kanserden ölüm oranı daha azdır¹¹⁶⁻¹²⁰.

Sirkülasyondaki 25(OH)D konsantrasyonunun değerlendirildiği bazı retrospektif ve prospektif çalışmalar vitamin D eksikliğinin kanser oluşumu ve kanser nedeniyle ölüm riskinin arttığı düşünceğini desteklemektedir^{118,119}. 25(OH)D düzeyi <50 nmol/L (<20ng/ml) olan ve 19 yıla kadar takip edilen yetişkinlerde kolorektal, meme, prostat ve diğer birçok kanserin gelişme riskinin %30-50 arttığı belirtilmektedir^{116,118,120,121}. Bir meta-analizde vitamin D alımının 1000 IU vitamin D3/gün'e çıkarılmasının kolorektal ve meme kanseri riskinde

%50 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹¹⁹. >400 IU vitamin D/gün alan erkeklerin pankreas, özefagus ve non-Hodgkin lenfoma gelişme riskinde önemli derecede azalma mevcuttur¹¹⁸. Lappe ve arkadaşları¹²² 4 yıl boyunca günlük 1100 IU vitamin D3 ve 1000 mg Ca alan postmenopozal kadınlarda kanser gelişme riskinin %60 oranında azaldığını bildirmiştir.

Yüksek paralellerde yaşamak tip 1 diyabet¹²³, multipl skleroz^{124,125} ve hipertansiyon riskinin artışı ile ilişkilidir¹²⁶. Hayatın ilk 1 yılında günlük 2000 IU vitamin D alan çocukların 31 yıllık takibinde tip 1 diyabet gelişme oranının vitamin D ile desteklenmeyen çocuklara göre %78 azalmıştır¹²⁷. Günlük >400 IU vitamin D alan kadınlarda multipl skleroz¹²⁸ ve romatoid artrit¹²⁹ gelişme riski >%40 azalmıştır. Güneşlenen hipertansif hastaların 25(OH)D konsantrasyonlarında 3 ay sonunda %180 artış meydana gelmiş ve normotansif olmuşlardır¹³⁰. Yüksek paralellerde yaşayan hastalar vitamin D eksikliği açısından yüksek risk taşımaktadırlar ve ayrıca bu kişilerde şizofreni gelişme riski daha yüksektir¹³¹ ve vitamin D eksikliğinin depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³². Gebelikte vitamin D eksikliğinin ayrıca preeklampside artmış risk ile ilişkilendirilmiştir¹³³.

Kolon, prostat ve meme gibi kalsiyum regülasyonu yapmayan dokularda 1,25(OH)₂D'nin lokal olarak üretimi hücre büyümesi, hücresel differansiyasyon ve muhtemelen hücrelerin malignensi oluşturacak yapılara dönüşmesini önlemek amacıyla olduğu düşünülmektedir¹³⁴. 1,25(OH)₂D'in ayrıca kanser hücrelerinin büyümesini engellediği, kanser hücre maturasyonuna, apoptoza neden olduğu ve anjiogenezi azalttığı gösterilmiştir^{134,135}. 1,25(OH)₂D böbrekler renin üretimini inhibe eder¹³⁶ ve monositler üzerinde immünomodülatör etkisi vardır, T ve B lenfositleri aktive eder¹³⁷⁻¹³⁹.

Vitamin D eksikliği tedavisi ve korunma

Sağlık Enstitüsü, tüm çocuklar (ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi de önermektedir) ve 50 yaşın altındaki yetişkinlerin günlük 200 IU, ve 51-70 yaş arasındaki yetişkinlerin günlük 400 ve 600 IU vitamin D'ye gereksinim duyduklarını belirtmektedir¹⁴⁰. Ulusal Osteoporoz Derneği, tüm menopozal kadınların günlük 800-1000 IU vitamin D alması gerektiğini tavsiye

etmektedir¹⁴¹. Bir çok uzman uygun şekilde güneş maruziyeti olmadığında, tüm yaştaki çocuk ve yetişkinler için bu şu anki pediatrik ya da devlet kurumları tarafından önerilen doz olmamasına rağmen günlük 800-1000 IU vitamin D alınması gerektiğini düşünmektedirler¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Yağ malabsorbsiyonu, obezite ya da vitamin D katabolizmasına ve yıkımına neden olan diğer durumların varlığında daha yüksek dozlara gereksinim duyulabilir^{81,111}.

MATERYAL METOD

Çalışmaya hasta grubu olarak ME.Ü.T.F Endokrinoloji B.D polikliniğine Eylül 2009 ile Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran, 18-50 yaş arası, üreme çağıında 94 obez ($VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) kadın seçildi. Aynı yaş grubunda normal kilolu ($VKI < 25 \text{ kg/m}^2$) sağlıklı üreme çağıındaki 52 kadın kontrol grubu olarak alındı.

Primer-sekonder hiperparatiroidi, paratiroid adenomu, D vitamini, kalsiyum preparatı ve antiepileptik ilaç kullananlar ile malabsorbsiyon veya bağırsak operasyon öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen kişiler yapılacak işlemler bakımından detaylı olarak bilgilendirildi ve her birinin yazılı onayı alındı. Sonra her bireyin öyküsü alındıktan sonra fizik muayenesi yapıldı, özgeçmişinde operasyon öyküsü sorgulandı. Proteinürisi ve böbrek yetmezliği olan hastalara çalışmaya alınmadı. Kan basınçları dinlenme sonrası, oturur pozisyonda, kalibrasyonu yapılan aneroid manometre ile kalp hizasında tutulan sağ koldan 5 dakika arayla iki kez ölçüldü ve iki ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. Boy ayakkabısız, kilo ince giysiler ile, bel çevresi göğüs kafesi ile iliak kanadın arasındaki en dar noktadan cm cinsinden ölçüldü, VKI' ları hesaplandı.

Her bireyden sabah 08:00 ile 09:00 saatleri arasında en az 8 saatlik bir açlık döneminden sonra alınan kan örnekleri 4 cc jelli biyokimya tüpüne ve 2 cc sitrat içeren hemogram tüpüne alındı. Bu tüplerde açlık plazma glukozu, toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, kreatinin, açlık plazma insülini, kalsiyum, fosfor, magnezyum, albümin, 25 Hidroksi vitamin D, PTH ve hS-CRP düzeyleri çalışıldı.

Vitamin D düzeyi, Agilent 1100 cihazı ile high performance likit kromatografi yöntemi ile, PTH düzeyi ise modüler E 170 cihazı ile elektrokemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca diğer parametrelerden kalsiyum, magnezyum kolorimetrik yöntem ve hS-CRP ise turbidimetrik yöntem ile cobassol cihazı ile çalışıldı.

Çalıştığımız yöntemle göre elde edilen vitamin D düzeyleri $< 20 \text{ ng/ml}$ olan değerler vitamin yetmezliği, $21-29,9 \text{ ng/ml}$ arası olan değerler hipovitaminöz ve $\geq 30 \text{ ng/ml}$ olan değerler ise normal vitamin düzeyi olarak değerlendirildi.

Hipovitaminöz ve vitamin yetmezliğinin beraber olarak değerlendirildiği ($\leq 29,9$ ng/ml değerler) grup ise vitamin eksikliği olarak tanımlandı⁴⁹.

Kan basıncı $\geq 140/90$ mm/Hg (JNC-VII 2003 tanı kriteri) ve öyküsünde hipertansiyon olup antihipertansif kullanan hastalar, hipertansif olarak kabul edildi¹⁷¹.

Seçilmiş olan obez ve kontrol grubundaki tüm bireylerde; vitamin D düzeyi ile ilişkisini belirlemek amacı ile metabolik sendrom kriterleri (IDF-2005) arandı. IDF kriterleri:

- Santral obezite (Bel çevresi: E >94 cm, K >88 cm) İlaveten iki kriterin daha pozitif olması metabolik sendrom olarak değerlendirildi. Diğer kriterler;
- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)
- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak)
- Hipertansiyon (KB $>130/85$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu >100 mg/dL veya önceden Tip2 DM tanısı almış olmak)¹⁸.

İnsülin direnci; HOMA-IR (açlık plazma glukozu(mg/dl) X plazma insülin değeri(μ U/ml) /405) formülüne göre hesaplandı. HOMA-IR >2.7 olan olgular insülin dirençli olarak kabul edildi¹⁷⁰. Bakılan açlık plazma glukoz değeri ≥ 100 - 126 mg/dl olan değerler bozulmuş açlık glukozu olarak değerlendirildi.

Veriler SPSS 11.5 paket programına girildikten sonra sürekli ölçümlere ait normalite kontrolleri Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Verilere ait tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılımlar için ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılım göstermeyenler için ise min, maksimum, medyan ve %25-75 çeyreklikler, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri tablolarla verildi. Sürekli ölçümlerdeki farklılıklar için normal dağılım gösterenlere student t testi göstermeyenler için ise Mann Whitney U testi ile test edildi. Kategorik değişkenlere ait karşılaştırmalarda ise Pearson ki-kare ile Likelihood ratio ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ alındı.

BULGULAR

Çalışma grubumuz 94 obez (VKI>30 kg/m²) hasta ve 52 normal kilolu (VKI<25 kg/m²) kişiden oluşmaktaydı. Obezlerin yaş ortalaması 37.0±8.0 iken, normal kilolu grubun ortalaması 35.0±7.5 olup, iki grup arasında fark saptanmadı (p>0.05).

Çalışmamızda serum insülin değeri ortalaması obez grubunda 12,67 µU/ml (9-19) iken kontrol grubunda 6,3 µU/ml (5-9) olarak saptandı. Obez gruptaki serum insülin değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05). Trigliserid düzeyi obez grupta ortalama değeri 128 mg/dl (98-176) iken, kontrol grubunda ise 79 mg/dl (58-112) olarak ölçüldü. Obez olan gruptaki serum trigliserid değerleri kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek bulundu (p<0,05).

Obez ve kontrol grubu arasındaki Vitamin D, PTH, LDL kolesterol, Trigliserid ve insülin değerleri aşağıdaki tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Obez ve kontrol grubu arasındaki parametrik ve normal dağılım göstermeyen verilerin araştırma sonuçları

	Kontrol (n=52)		Obez (n=94)		p
	Min-max	Medyan [%25-75 percentil]	Min-max	Medyan [%25-75 percentil]	
Vit D	6-74	24(15,25- 33,5)	6-70	24(18,00- 31,25)	0,687
PTH	24-118	46(40,95- 60,30)	16-149	50(36,95- 65,83)	0,325
İnsülin	3-11,5	6,3(5-9,4)	1-59	12(8,99- 19,02)	< 0,001
Trigliserid	4-481	80 (58-112)	37-466	128(98,25- 176,12)	<0,001
LDL kol.	13-184	103(87,5- 124,5)	49-218	111(96,87- 132,00)	0,083

Çalışmamıza katılan obez kişilerde açlık kan şekeri ortalaması 91 ± 10 mg/dl iken, kontrol grubunda 85 ± 6 mg/dl olarak bulundu. Obez grupta açlık kan şekeri, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.05$). Hastaların hiç birinde DM rastlanmazken, 14 obez hastada bozulmuş açlık glukozu saptandı. HDL kolesterol ise obez grupta ortalama değeri 47 ± 12 mg/dl iken kontrol grubunda 58 ± 13 mg/dl olarak saptandı. Ortalama HDL kolesterol düzeyi kontrol grubunda, obez gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.05$) (tablo 7).

Tablo 7: Obez ve kontrol grubu arasındaki parametrik ve normal dağılım gösteren verilerin araştırma sonuçları

Parametre	Kontrol (n=94)	Obez (n=52)	P değeri
Yaş	$35,0\pm 7,5$	$37,0 \pm 8,0$	0,160
AKŞ	$85,6\pm 6,2$	$91,2\pm 10,8$	0,001
T.kol	$184 \pm 34,6$	$191 \pm 35,1$	0,243
HDL kol.	$58,2\pm 13,14$	$47,0\pm 12,7$	<0,001

Elde edilen veriler sonrası vitamin D (25(OH)D) düzeyi ortalaması (medyan) obez grupta 24 (18-31)ng/ml, kontrol grubu olan normal kilolu kişilerde ise 24 (15-33)ng/ml bulundu. Obez ve kontrol grubu arasında vitamin D düzeyi açısından istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Paratiroid hormon düzeyi ortalaması (medyan) ise obez grubunda 51 (40-60) pg/ml, kontrol grubunda ise 46 (36-65) pg/ml olarak saptandı. Obez ve kontrol grubu arasında PTH bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Vitamin D düzeyleri açısından gruplar arasında değerlendirme yapıldığında; obez gruptaki 94 kişinin 34'ünde (% 36) hipovitaminöz D (20-29.9 ng/ml arası vitamin D değerleri) saptanırken, kontrol grubunda ise 52 kişinin 19'unda (% 36) hipovitaminöz D tespit edildi. Her iki grup arasında hipovitaminöz D varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Vitamin D yetmezliği (<20 ng/dl vitamin D değerleri) açısından incelendiğinde; obez gruptaki 94 kişinin 27 sinde (% 29) vitamin D yetmezliği tespit edilirken, kontrol grubundaki 52 kişinin 17'sinde (% 32) vitamin D

yetmezliği tespit edildi. Vitamin D yetmezliği açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Vitamin D değeri <29.9 ng/dl olduğunda vitamin D eksikliği olarak tanımlandı. Obez grupta 94 kişinin 61'inde (% 64) vitamin D eksikliği tespit edilirken, kontrol grubunda 52 kişinin 36 'sında (% 69) vitamin D eksikliği tespit edildi. Her iki grup arasında vitamin D eksikliği açısından'da anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). (Tablo 8).

Çalışmaya alınan her iki grubun vitamin D düzeyleri ile eksikliğinde kompensatuvar olarak artış gösteren PTH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0.193$) ($p<0.05$). Obezlerin kendi aralarındaki VKI artışı ile vitamin D düzeyleri arasında yapılan istatistik sonucunda'da anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 8:Gruplar arasında vitamin D düzeyi dağılımı

Parametre	Obez(n=94)		Kontrol(n=52)		P değeri
	Var	Yok	Var	Yok	
Hipovitaminöz D	34	60	19	33	0.965
Vitamin D yetm.	27	67	17	35	0.617
Vitamin D eks.	61	33	36	16	0.687

Çalışmamızda obez gruptaki 94 bireyin 59' unda (% 63) metabolik sendrom kriterlerine rastlanırken, kontrol grubundaki kişilerde ise hiç metabolik sendrom tespit edilmedi. Obez grupta metabolik sendromun kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9).

İnsülin direnci açısından gruplar değerlendirildiğinde ise; obez gruptaki 94 kişiden 52 sinde (% 55) insülin direnci, kontrol grubunda ise 1 (% 0.5) kişide insülin direnci saptandı. İnsülin direnci obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. ($p<0.05$).

Çalışmaya katılan kişiler hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde; obez gruptaki 38 (% 40) kişide hipertansiyon tespit edilirken, kontrol grubunda ise 5 (% 9) kişide HT tespit edildi. Obez grupta belirgin HT varlığı saptandı

($p < 0.05$). Gruplar bozulmuş açlık glukozu (BAG) açısından değerlendirildiğinde, obez grubundaki 14 kişide (% 15) BAG tespit edilirken kontrol grubunun hiç birinde BAG saptanmadı. Bozulmuş açlık glukozu obez grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Aşağıdaki tabloda metabolik sendrom, insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu ve hipertansiyon'un çalışma popülasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma popülasyonu ile metabolik sendrom, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon ve insülin direnci ilişkisi

Parametre		Obezite (n=94)	Kontrol (n=52)	P değeri
Metabolik sendrom	Var	59	0	<0.001
	Yok	35	52	
Bozul. açlık glukoz	Var	14	0	0.002
	Yok	80	52	
Hipertansiy on	Var	38	5	<0.001
	Yok	56	47	
İnsülin direnci	Var	52	1	<0.001
	Yok	42	51	

Metabolik sendrom ile vitamin D düzeyi arasında yapılan istatistik ise şu şekilde sonuç verdi. Hipovitaminöz D'si olan obez grubunun 21' inde (% 22) metabolik sendrom tespit edilirken. Hipovitaminöz D'si olan kontrol grubunda ise metabolik sendrom saptanmadı. Metabolik sendrom ile hipovitaminöz D arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0.05$). Vitamin D yetmezliği ile metabolik sendrom birlikteliği açısından değerlendirildiğinde ise obez grupta 18 kişide (%19) hem vitamin D yetmezliği hem de metabolik sendrom bulunurken, 9 'unda (% 9) ise vitamin D yetmezliği olduğu halde metabolik sendrom bulunamadı. Kontrol grubunda ise vitamin D yetmezliği olan 17 kişinin hiç birinde metabolik sendrom bulunamadı. Yapılan istatistik sonucu metabolik sendrom ile vitamin D yetmezliği ve hipovitaminöz D arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Metabolik sendrom ve vitamin D eksikliği ilişkisi

Parametre	Metabolik sendrom	Obezite (n=94)	Kontrol (n=52)	P değeri
Hipovitaminöz D	MS (+)	21	0	0.88
	MS (-)	13	19	
Vitamin D yetm.	MS (+)	18	0	0.619
	MS (-)	9	17	

İnflamatuvar markerlerden birisi olan hS-CRP ile obezite arasındaki ilişkiye bakıldı. Kontrol grubun hS-CRP ortalama değeri 1 mg/L iken obez grubunun ortalama değeri ise 4,25 mg/L bulundu. Obez grubunda hS-CRP değeri belirgin yüksek idi ($p<0.05$). Her iki grubun hS-CRP ile vitamin eksikliği (hipovitaminöz, vitamin yetmezliği ve her ikisi beraber) beraberliği araştırıldığında ise anlamlı ilişki bulunamadı. (Hipovitamöz $p>0.05$, Vitamin yetmezliği $p>0.05$, Vitamin eksikliği $p>0.05$).

Çalışmamıza katılan obez ve kontrol gruplarında albümin, kreatinin, kalsiyum, magnezyum, fosfor değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

TARTIŞMA

Vitaminler ve vitamin eksikliği ile ilgili konular daima bilim insanlarının ilgisini çekmiş ve bu konuda ciddi çalışmalar yapmalarına sebep olmuştur. Çünkü vitamin eksiklikleri sık karşılaşılan ve tedavileri yüz güldürücü sonuçlar veren durumlardır. Vitaminler suda eriyen ve yağda eriyen vitaminler olarak iki ana sınıfa ayrılırlar. D vitamini dışındaki diğer yağda eriyen vitaminlerin; depolanma süresinin uzun olması, vücutta tamamının üretilebiliyor olması veya alınan gıdaların içeriğinde bol olmasından dolayı eksiklikleri daha nadirdir. D vitamininin ise bunların aksine vücut'ta üretilebilmesi için UVB'ye belli şartlarda ihtiyaç duyması, depo süresinin daha az olması ve alınan gıdalardaki miktarı yeterli olmamasından dolayı eksikliği sık görülmektedir. Özellikle dünyanın farklı enlemlerinde yaşamak, mevsimsel faktörler, sosyoekonomik düzey ve giyim tarzı gibi farklılıkların olması bu konu üzerinde fazla sayıda çalışma yapılmasına neden olmuştur.

Vitamin D çalışması için grubumuzu seçerken özellikle Mersin ilinde yaşayan, üreme çağında, obez ve giyim tarzları arasında ciddi fark olmayan kadınlardan olmasını tercih ettik. Mersin ili iklim olarak güneş maruziyeti açısından diğer illerden daha şanslı bir konumda olup giyim tarzı olarak katı kuralların yaşanmadığı bir şehirdir. Üreme çağındaki kadınların çalışmaya dahil edilme nedeni ise; postmenopozal olan kadınların vitamin eksikliğine neden olabilecek ek morbid hastalıkları olma olasılığının yüksek olmasıdır. Çünkü postmenopozal kadınlar vitamin eksikliğine daha yatkındırlar; bunun olası nedeni derinin 7-dehidrokolesterolden daha fakir sentez kapasitesinin azalmış (sentez kapasitesi yaşa bağımlı en az % 75 azalmıştır) olmasıdır¹⁴⁵. Ayrıca postmenopozal kadınlar üreme çağındaki kadınlara göre daha hareketsizdirler. Hareketsizliğin (sentez aşamasında) vitamin D eksikliğine neden olduğuna dair yayınlar vardır¹⁴⁶. Vitamin D eksikliği çalışmasına özellikle obez kadınların seçilme nedeni ise; dünyada yapılan çalışmalarda obez insanların normal kilolu insanlara göre vitamin D eksikliğine daha yatkın olmasındandır¹⁴⁷.

Vitamin D eksikliği konusunda vitamin D düzeyi ile ilgili olarak fikir birliği olmamasına rağmen, genellikle <30 ng/ml olan vitamin D düzeyleri vitamin eksikliği olarak kabul edilmiştir¹⁴⁷. Bazı çalışmalarda <40ng/ml hatta 50ng/ml'nin altı sınır alınmıştır¹⁴⁸. Dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde yapılan

çalışmalarda vitamin D eksikliği oranları çok farklı bulunmuştur. Bununda olası nedenleri olarak mevsimsel faktörler, giyinme tarzı, kalsiyum ve D vitamin az alımı sayılmıştır¹⁴⁹. Örneğin Endonezya' da 18-40 yaş arasındaki kadınlarda yapılan çalışmada % 60 oranında, Malezya'da postmenopozal kadınlarda % 71, Polonya'daki postmenopozal kadınlarda (daha az güneş gören ülke) ise % 83 oranında bulunmuştur¹⁴⁹. Güneşe maruziyeti daha fazla olduğu Lübnan' da 30-50 yaş arası kadınlarda % 30-61, Şili'de ise premenopozal kadınlarda % 27 oranında saptanmıştır¹⁴⁹.

Türkiye'de ise 2002 yılında yapılan çalışmada; vitamin D eksikliği Ankara' da 18-38 yaş arası annelerde % 46 bulunurken, İzmir' de genç kızlarda yapılan çalışmada ise; kış ayında % 15-60, yaz ayında ise bu oran % 15-25'e kadar gerilediği bulunmuştur¹⁵⁰. Grootjans ve arkadaşları 2001 yılında Hollanda'da yaşayan 18-63 yaş arası 61 geleneksel giyim tarzı olan Türk kadınları üzerinde yaptığı çalışmada vitamin D eksikliğini (<30 ng/ml) % 82 gibi yüksek oranda bulmuştur¹⁵¹. Duygu Ölmez ve arkadaşları İzmir' de farklı sosyoekonomik yerlerde yaşayan 61 kişi üzerinde yaptığı çalışmada ise kış ayında düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayan kişilerde vitamin D eksikliğini (<30 ng/ml) % 60 bulurken, yaz ayında ise % 25 bulmuştur. Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan grupta ise; kış ayındaki % 15 olan vitamin D eksikliği oranı yaz ayında da aynı bulunmuştur¹⁵². Erkal ve arkadaşları 2006 yılında Almanya' da göçmen olarak yaşayan (hayatının bir kısmını'da Türkiyede geçiren) 16-69 yaş arası 327 kadın ve erkekte yaptığı vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) çalışmasında kadınlarda prevalansı % 75 bulmuştur¹⁵³. Yine Atlı ve arkadaşlarının 2005 yılında huzurevinde yaşayan 138 kadın ve 87 erkek ile kendi evinde yaşayan 171 kadın ve 24 erkek arasında yapmış olduğu çalışmada; huzurevinde kalan kadınların % 54'ünde erkeklerin ise %18'inde vitamin D eksikliği (<30 ng/ml) saptanmıştır. Kendi evinde kalan kimselerde ise kadınlarda bu oran %28 iken erkeklerde %4 bulunmuştur¹⁵⁴.

Çalışmanın esasını oluşturan 94 kişilik obez grubda (VKI≥30 kg/m²) vitamin D ortalama değeri 24±7 ng/ml iken, vitamin eksikliği (≤30 ng/ml) sıklığı % 65 bulduk. Yaptığımız çalışmada obez kişilerdeki vitamin D eksikliği oranı, yapılan diğer çalışmalara yakın olduğu halde vitamin D serum düzeyi diğer çalışmalardaki hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Örneğin Rüeda ve arkadaşları 2008 yılında, cerrahi gastrik by-pass hazırlığı yapılan 298 hasta

üzerinde yaptığı çalışmada vitamin D ortalama düzeyini 19 ± 8.8 ng/ml sıklığını'da % 64 bulmuşlardır¹⁵⁵. Bunun da olası nedeni olarak bu çalışmaya alınan obezlerin morbid obez sınıfına girmeleri (hatta cerrahi by pass hazırlığı yapılacak kadar) ve VKI ortalamalarının (46 ± 7 kg/m²) bizim çalışmaya aldığımız grubun ortalamasından (VKI: 36 ± 7 kg/m²) çok yüksek olmasından kaynaklanabilir. Biz çalışmamıza VKI'sı 30kg/m²'den daha yüksek olan kişileri aldık. Yaptığımız çalışmada obezler kendi aralarında VKI derecelerine göre sınıflandırıldığında'da; VKI artışı ile vitamin D eksikliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışma sonunda obez ve normal kilolu insanlar arasında vitamin D eksikliği açısından anlamlı fark bulamadık. Bu konuda dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda ise obez kişilerde vitamin D eksikliğin normal kilolu insanlara göre daha sık olduğu bulunmuştur¹⁴⁷. Buffington ve arkadaşlarının 1993 yılında gastrik by-pass cerrahisi hazırlığı yapılan 60 morbid obez (>40 kg/m²) hasta üzerinde yaptığı çalışmada VKI artışı ile vitamin D seviyesinin düştüğü şeklinde negatif bir ilişki saptamışlardır¹⁵⁶. Morbid obezlerdeki vitamin D eksikliği (<30 ng/ml) seviyesi % 62 tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada'da obez kadınlar arasındaki vitamin D eksikliği (<30 ng/ml) oranı % 64 bulunmuştur.

Emily fish ve arkadaşlarının 2010 yılında (2002 ile 2007 yılları arasında toplanan hastalar) yayınlanan, VKI'ları 44 kg/m² ve >50 kg/m² olan 127 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, morbid obezitesi olan hastalarda; VKI yükseldikçe vitamin D eksikliği oranının arttığı görülmüştür¹⁵⁷.

Yine Heranz ve arkadaşlarının 2010 yılında (2008 kasım ile 2009 kasım ayları arasında); 138 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; obez grup'da vitamin D ortalama serum değeri 16 ng/ml bulunurken kontrol grubunda ise 22 ng/ml bulunmuş. Bu sonuç ile obez insanlarda vitamin D eksikliğin daha yüksek olduğu düşünülmüştür¹⁵⁸. Ancak kontrol grubunda bulunan 22 ng/ml'lik vitamin D düzeyi, vitamin D eksikliği (<30 ng/ml) aralığında olduğu saptanmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler sonrası 52 kişilik kontrol grubu yani obez olmayan normal kilolu grupta vitamin D düzeyi beklenenden daha düşük bulundu. Bu grupta %36 hipovitaminöz D ($21-29,9$ ng/ml) bulunurken, %32 oranında ise vitamin D yetmezliği (<20 ng/ml) tespit edildi. Çalışmaya alınan toplam 52 normal kilolu insanın % 68'inde vitamin eksikliği ($<29,9$ ng/ml) saptandı. Sadece % 32 hastada normal vitamin D düzeyi (≥ 30 ng/ml) bulundu.

Çalışmamızda obez kadınlarda vitamin D eksikliği düzeyi literatür verileri ile uyumluydu. Ancak normal kilolu kadın grubunda vitamin D eksikliği oranı ise beklentilerimizin üzerindeydi.

Üreme çağındaki normal kilolu kadınlarda vitamin D düzeyinin bu oranda düşük olmasının olası nedenleri yorumlandı. Çalışmaya dahil edilen kişilerin güneş maruziyeti muhtemelen yeterli değildir. Özellikle son zamanlarda uzun süreli güneş ışığının zararlı etkilerinin bilinmesi; insanların gerektiği kadar güneşde kalmaması bunun olası nedeninin başında gelebilir. Yine toplumların son zamanlarda sosyoekonomik seviyelerinin artması ile yazın soğutucu klimaların kullanılması, kışın ise güneş ile az karşılaşmak gibi nedenler vitamin D eksikliğinin yaygın görülmesinin nedenleri arasında sayılabilir. Ayrıca insanların kapalı ev veya işyeri ortamlarında istenirse dahi yeterince güneş ışığı ile karşılaşmamaları diğer bir etken olabilir.

Yine çalışmaya dahil edilen normal kilolu kadınlarda, giyim tarzının standardize edilemesi, farklı sosyokültürel seviyedeki insanların çalışmaya dahil edilmesi vitamin D düzeyindeki farklılıkları açıklayabilir. Ayrıca toplumda sık görülen ve malabsorpsiyona neden olabilecek olan tanı almamış çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve safra yolu hastalığının varlığı vitamin D eksikliğine neden olabilir.

Normal kilolu insanları vitamin D eksikliği açısından değerlendirmek için, giyim tarzı standardize edilmiş, mevsimsel faktörlerin ve güneşe maruziyet zamanı ve süreleri benzer, diyet faktörleri ve sosyoekonomik yaşam koşulları açısından aralarında ciddi fark olmayan kişiler üzerinde ve daha geniş çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son epidemiyolojik bulgular vitamin D eksikliğinin metabolik sendromun komponentleri olan insülin direnci, hipertansiyon, dislipideminin gelişiminde rol oynadığını kısmen destekler niteliktedir¹⁵⁹. Çalışmamızda obez kadınların % 63'ünde metabolik sendrom saptadık, kontrol grubundaki normal kilolu kadınların hiçbirinde metabolik sendrom kriterlerine rastlamadık. Ancak çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilerde, vitamin D eksikliği ile metabolik sendrom arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Rueda S. ve arkadaşları da 2008 yılında VKI ortalamaları 46.7 kg/m² olan 298 obez üzerinde yapmış olduğu çalışmada metabolik sendrom sıklığını % 80

saptamışlar¹⁵⁵, ancak vitamin D eksikliği ile metabolik sendrom arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır.

Reis JP ve arkadaşları ise 2007 yılında yaşları 46 ile 91 arasında değişen 410 erkek ve 610 kadında vitamin D eksikliği ile metabolik sendrom kriterleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu ilişki erkeklerde anlamlı olarak saptanmıştır. Yine Giuseppe ve arkadaşları 2007 yılında 112 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada metabolik sendrom ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır¹⁶¹. Ancak bu yapılan son 2 çalışmada bizim çalışma grubumuzdan farklı olarak yaşlı insanlar çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların VKI farkları göz ardı edilmiştir.

Li Lung ve arkadaşları 2009 yılında 50 ile 70 yaş arasındaki 1443 erkek ve 1819 kadın üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise metabolik sendrom sıklığı ile vitamin D eksikliği (<30 ng /ml) arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır¹⁴⁸. Yine bu çalışmada'da son iki çalışma'daki gibi hastaların VKI' ları göz ardı edilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda vitamin D eksikliği ile inflamatuvar markerler arasında ilişki olabileceği vurgulanmıştır¹⁶². Biz çalışmamızda obez kadınlarda hS-CRP düzeylerini normal kilolu kadınlardan daha yüksek saptadık. Ancak yapılan istatistik sonucunda vitamin D eksikliği ile hS-CRP değerleri ile anlamlı ilişki bulmadık. Literatürde bu konu ile ilgili farklı bulgular mevcuttur, örneğin Vilarassa ve arkadaşlarının 2010 yılında VKI'ları 40 kg/m²'nin üzerinde olan 127 kadın ve 134 erkek obez hasta üzerinde yaptığı çalışmada vitamin D eksikliği ile akut inflamatuvar markeri olan hS-CRP arasında ilişki bulunmamıştır¹⁶³.

Massimo C. ve arkadaşları 2006 yılında 459 tip 2 DM' li hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada akut inflamatuvar markeri olan hS-CRP (ve fibrinojen) ile vitamin D eksikliği (\leq 15 ng/ml) arasında anlamlı ilişki saptamışlardır¹⁶². Bu çalışmada vitamin D eksikliği ve hS-CRP yüksekliği birlikteliğinin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski ile birlikte olabileceği yorumu yapılmıştır. Ancak bu çalışmaya alınan kişilerin bizim çalışmamızdan farklı olarak yaş ortalaması yüksek ve komorbid olarak tip 2 DM'leri mevcut idi.

Ngo DT ve arkadaşları da, 2010 yılında yaşları 51 ile 77 arasında değişen 253 kişi üzerinde yaptığı çalışmada düşük vitamin D seviyesi ile hS-CRP yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptamışlardır¹⁶⁴.

Fazla kilolular ve obez hastalar ciddi morbid ve mortal olabilecek durumlar ile karşı karşıyadırlar¹⁶⁹. Brietzke, obezitenin önemli komplikasyonları arasında tip 2 DM, dislipidemi, koroner arter hastalığı, kardiyovasküler kalp hastalığı ve obstrüktif uyku apne sendromu'nu saymıştır. Tüm bu komplikasyonların temelinde insülin direncinin ve bu direncin neden olduğu sitokin salınımı ile protrombotik, vazokonstrüksiyon ve inflamatuvar sürecin olduğu düşünülmüştür¹⁶⁵.

Yine 2009 kalp ve diyabet federasyonlarının ortak konsensusun'da; obezitenin metabolik sendrom gelişiminde önemli rol oynadığı ve bu her iki durumun tip 2 DM ve koroner kalp hastalığı için risk oluşturduğu vurgulanmıştır¹⁶⁶. Gaspar ve arkadaşları obezitenin sistolik hipertansiyon, kalp hastalığı, hatta tüm bu komplikasyonlar sonucunda kronik böbrek hastalığına neden olduğunu ileri sürmüştür¹⁶⁷.

Yapmış olduğumuz çalışmada üreme çağındaki obez ve normal kilolu kadınlarda; bozulmuş açlık glukozu, sistolik hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığını'da inceledik. Obez kadınlarda metabolik sendrom % 63, bozulmuş açlık glukozunu % 14, sistolik hipertansiyonu % 40 ve insülin direncini % 55 oranında saptadık. Normal kilolu olan kadınlarda ise toplam 52 kişiden hiçbirinde metabolik sendrom ve bozulmuş açlık glukozu kriterlerine rastlanmazken, %10 sistolik hipertansiyon ve %0.5 oranında insülin direnci bulduk.

Movahed ve arkadaşları 2072 erişkin üzerinde yaptığı çalışmada obez kişilerde sistolik hipertansiyon (>140/90) oranını % 38 bulmuştur¹⁶⁸. Bizim elde ettiğimiz verilerde ise bu sonuçlara benzer şekilde hipertansiyon oranı % 40 saptanmıştır. Rueda S. ve arkadaşları VKI ortalamaları 46 kg/m² olan 298 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada obezlerdeki metabolik sendrom sıklığını % 80 bulmuşlardır¹⁵⁵. Biz obez kadınlarda metabolik sendrom sıklığını % 64 saptadık. Rueda'nın çalışmasına dahil edilen kişilerin VKI' larınının belirgin yüksek olması metabolik sendrom sıklığını arttıran bir faktör olabilir. Brietzki ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada obezlerde metabolik sendrom, insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu sıklığı bizim verilerimizle benzerdir¹⁶⁵.

Sonuç olarak bölgemizde üreme çağındaki kadınlarda vitamin D eksikliği yaygın olarak görülmektedir. Bulgularımız D vitamini durumunu belirleyen asıl unsurların obezite ve birlikte sık olarak görülen metabolik sendromdan çok,

güneş ışığı maruziyeti ve diyet alışkanlıkları gibi risk faktörlerin olduğunu düşündürdü.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bulgularımıza göre üreme çağındaki kadınlarda vitamin D eksikliği oldukça yaygın görülmektedir. Obezite ve obezlerde oldukça yüksek oranda saptadığımız metabolik sendrom bu sıklığı arttırmamaktadır. Obez-nonobez kadınlarda yüksek oranda saptadığımız D vitamini eksikliği, çalışma ve yaşam şartları veya giyim tarzı nedeniyle güneş ışığına maruziyetin az olması, diyet alışkanlıkları ve kadın cinsiyet faktörleri ile açıklanabilir.

D vitamini eksikliği kas iskelet sisteminde yol açtığı hastalıkların yanı sıra çeşitli kronik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kanser ve enfeksiyonlar ile ilişkisi nedeniyle önlenmesi ve tedavi edilmesi gereken önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Düzenlenecek olan halk bilgilendirme kampanyaları, vitamin D ile güçlendirilmiş besinlerin üretimi vitamin D eksikliğini önlemede etkili yöntemlerdir. Bu alanda ciddi ulusal halk sağlığı politikalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAK

1. James WP. The epidemiology of obesity. J. Intern. Med. 2008;263-336-52
2. Bağrıaçık N, Oşar Z, Yumuk V. (Evaluation on Obesity) patients admitted to a university obesity outpatient clinic. 2003,7-9 february 1st Balkan Kongres of obesity
3. Vague J. Willendorf Lecture: Diabetogenic and atherogenic Fat: Progress in obesity Research, 1990, 343, 358
4. Zhang Y. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue, Nature 1994;372:425-432
5. Hu E. Adiponectin is a novel adipose specific gene dysregulated in obesity, J. Biol. Chem.1996;271:607-618
6. Stepann CM. The hormone Resistin links obesity to diabetes Nature 2001;49:307-312
7. Arner F, Visfatin J. Clin endocrinologie and metabolism 2006;91:26-30
8. Turek FW, Joshu C, Kokseka A. Obesity and metabolic sendrom in circadien clock genes dysregularity: science 2005;146:5631-36.
9. O'Dea K, Westernization, İnsulin resistance in Australian aborigines. Met.J.of Australian,1991,53:1642-1651
10. Shintani TT. Obesity and cardiovascular risk of traditional Hawarian diet; Am. J. of Clinic Nutrition,1991,53:1642-1651
11. WHO: Obesity, preventing and managing the global epidemic: Report of WHO, Geneva, 3-5 june 1997
12. Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 43-54.
13. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2601-7.
14. Bayram F. Dünya'da ve Türkiye'de metabolik sendrom dağılımı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 18-24.
15. Arslan M. Metabolik sendrom: tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 1-7

16. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442.)
17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
18. Iberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059.
19. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 371-7.
20. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. *Diabet Med* 2002; 19: 994-9
21. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001;44: 537-43
22. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:473-81.
23. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-55
24. Beltowski J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA55-61.
25. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6
26. Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003; 11: 760-8
27. Rajala MW, Obici S, Scherer PE. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111:225-30.
28. Arıkan E. Obezite ve metabolik sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:18-23.

- 29.** Bhatheja R, Bhatt DL. Clinical outcomes in metabolic syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2006; 21: 298-305.
- 30.** Venkatesan S, Cullen P, Pacy P. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1110-8.
- 31.** Boren J, White A, Wettsten M, Scott J. The molecular mechanism for the assembly and secretion of ApoB-100-containing lipoproteins. *Prog Lipid Res* 1991; 30: 205-18.
- 32.** Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black, and white Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms. *J Lipid Res* 2004; 45: 466-73.
- 33.** Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem* 2002; 277:1705-11.
- 34.** Wang Y, Oram JF. Unsaturated fatty acids inhibit cholesterol efflux from macrophages by increasing degradation of ATP-binding cassette transporter A1. *J Biol Chem* 2002; 277:5692-7.
- 35.** Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-4.
- 36.** Bolu SE, Taslıpınar A. İnsülin direncinin moleküler mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 8-17.
- 37.** Isıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 96-99
- 38.** Üçkaya G, Çorakçı A. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 30-34.
- 39.** Satman Yılmaz MT, Sengül AM. TURDEP çalışması: Türkiye' de Diyabet Prevelansı ve Diyabet Gelisiminde Etkili Faktörler. In: Hatemi HH, ed. *Türkiyede Diyabet ve Metabolik Sendrom Epidmiyolojisi*. 1 st ed. İstanbul: Bayer Health Care: 2005.p.29-47.

- 40.** Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7
- 41.** Valsania P, Micossi P. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 385-405.
- 42.** Çömlekçi A. Metabolik sendromda kardiyovasküler risk değerlendirmesi ve koroner arter hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 55-59
- 43.** Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999; 33: 1008-12.
- 44.** Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999; 48: 989-94
- 45.** Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. *Turkish J Endocrinol and Metab* 2003 2: 13-21.
- 46.** Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Complications* 2000; 20: 121-32.
- 47.** Abel ED. Myocardial insulin resistance and cardiac complications of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005; 5: 219-26.
- 48.** Stefan N, Fritsche A, Haring HU. Insulin resistance and congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 2578.
- 49.** Holick MF, Garabedian M. Vitamin D photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006:129-37. Bouillon R.
- 50.** Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both *N Engl J Med* 1992; 326:1213.
- 51.** Lamberg-Allardt, C, Karkkainen, M, Seppanen, R, Bistrom, H. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and secondary hyperparathyroidism in middle-aged white strict vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 684.
- 52.** Working Party for European Best Practices. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 11.
- 53.** Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, Eds.

Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri editörü: Sağlık Y). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 2192-2205.

- 54.** Kayaalp O. Farmakoloji pelikan yayıncılık 12. Basım 2009; 1147-50
- 55.** Haddad JG, Matsuok LY, Hollis BW, et al. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 1993; 91: 2552.
- 56.** Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyum metabolizmasını regüle eden hormonlar. In: Sencer E, Ed. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri*, 2001:557-593.
- 57.** Atas A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4: 1-7.
- 58.** DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689S.
- 59.** Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13: 360.
- 60.** Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96: 507.
- 61.** Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 13895.
- 62.** Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320:980
- 63.** Kawashima H, Jorika S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3-1 μ -hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 1199.
- 64.** Zierold C, Darwish H, DeLuca H. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 900.
- 65.** Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2465.
- 66.** Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997; 277:1827.

- 67.** Iida K, Shinki T, Yamguchi A, et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6112.
- 68.** Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83: 1494
- 69.** Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res* 2007; 16(9):1491-1499
- 70.** Granner DK, Akman S. Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, Eds. *Harper Biyokimya* (Çeviri editörleri: Dikmen N, Özgünen T). 25. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:567-574.
- 71.** Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözman EY, Eds. *İnsan Biyokimyası* Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:467-472
- 72.** Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
- 73.** Holick MF. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. In: Pang PKT, Schreiber MP, eds. *Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications*. Vol 3. Orlando, FL: Academic Press, Inc (Harcourt Brace Jovanovich), 1989: 7–43.
- 74.** Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296 –307.
- 75.** Sniadecki J. Jerdrzej Sniadecki (1768 –1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by W Mozolowski. *Nature* 1939;143:121– 4.
- 76.** Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062–72.
- 77.** Hess AF. *Collected writings, volume I*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1936:669 –719.
- 78.** Hess AF, Unger LJ. The cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA* 1921;77: 39.

- 79.** Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 2001;86:S97–103.
- 80.** Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:213–7.
- 81.** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- 82.** Chapuy MC, Schott AM, Garnero P. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129–33.
- 83.** Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–6 (editorial).
- 84.** Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805–6.
- 85.** Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215–24.
- 86.** Thomas KK, Lloyd-Jones DH, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777–83.
- 87.** Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch Kunstliche Hohensonne. (Ultraviolet irradiation of rachitic children.) *Deutsche Med Wochenschr* 1919; 45: 712–3(in German).
- 88.** Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int* 2006; 17: 441–6.
- 89.** Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370–8.
- 90.** Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882–91.
- 91.** Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752–8.

- 92.** Broe KE, Chen TC, Weinberg J. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234 –9.
- 93.** Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766 –72.
- 94.** Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitom* 1998; 1: 201–204.
- 95.** Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet* 1974; 1: 229–33.
- 96.** Al-Ali H, Fuleihan GEH. Nutritional osteomalacia: substantial clinical improvement and gain in bone density post therapy. *J Clin Densitom* 2000; 3: 97–101.
- 97.** Clemens TL, Adams JS, Henderson SL. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;74 –76.
- 98.** Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165– 8.
- 99.** Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984;28: 181–5.
- 100.** Fuleihan GEH, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy school children. *Pediatrics* 2001; 107: 53–9.
- 101.** Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112: 659–62.
- 102.** Gordon CM, De Peter KC, Estherann G. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:531–7.
- 103.** Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005;105:971– 4.
- 104.** Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212–21.

- 105.** Marwaha RK, Tandon N, Reddy D, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India *Am J Clin Nutr*. 2005;82:477–82.
- 106.** McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust* 2001;174:150–1.
- 107.** Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis d by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1327–33.
- 108.** Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 187–92.
- 109.** Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2(8671):1104–5.
- 110.** Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
- 111.** Zhou C, Assem M, Tay JC, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2006;116:1703–12.
- 112.** Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191–5.
- 113.** Garland CF, Comstock GW, Garland FC. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2: 1176–8.
- 114.** Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179–94.
- 115.** Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. *Cancer* 1992; 70: 2861–9.
- 116.** Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867–75.
- 117.** Grant WG, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 2006; 26: 2687–700.

- 118.** Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 4519.
- 119.** Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252–61.
- 120.** Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847–52.
- 121.** Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985; 9: 307–9.
- 122.** Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586 –91.
- 123.** Stene LC, Ulriksen J, Magnus P. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes on the offspring. *Diabetologia* 2000; 43: 1093– 8.
- 124.** Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181–182: 71– 8.
- 125.** Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48: 271–2.
- 126.** Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1979; 30: 150–6.
- 127.** Hypponen E, Laara E, Jarvelin M-R. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–3.
- 128.** Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60 –5.
- 129.** Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72–7.
- 130.** Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9129):709 –10.

- 131.** McGrath J, Selten JP, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration—data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002; 54: 199–212.
- 132.** Gloth FM III, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999; 3: 5–7.
- 133.** Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517–22.
- 134.** Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662–87.
- 135.** Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 2000; 87: 214–20.
- 136.** Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327–31.
- 137.** Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174–9.
- 138.** Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 1458–63.
- 139.** Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl):1717S–20S.
- 140.** Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
- 141.** Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Nuotio I. The effect of conventional vitamin D₂ supplementation on serum 25(OH)D concentration is weak among peripubertal Finnish girls: a 3-yr prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 431–7.
- 142.** Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach to enhance vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1478–83.
- 143.** Vieth R, Garland C, Heaney R, et al. The urgent need to reconsider recommendations for vitamin D nutrition intake. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 649–50.

- 144.** Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec 18 [Epub ahead of print].
- 145.** Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6):2058-2065.
- 146.** Dam TT, von Mühlen D, Barrett-Connor EL. Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int* 2009; 20(5):751-760
- 147.** Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006:129-37. Bouillon R.
- 148.** Lu L, Pan A, Hu FB, Plasma 25-hydroxyvitamin D Concentration and Metabolic Syndrome among Middle-aged and Elderly Chinese. *Diabetes Care* 2009; 14
- 149.** Asma A, Rola El R and Ghada El-Hajj F, Hypovitaminosis D in developing countries prevalence, risk factors and outcomes *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 550–561 (2010);
- 150.** Andiran N, Yordam N, Ozön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 18, 47–50 (2002).
- 151.** Grootjans G, Wielders JP. *Ned* 2002 Aug 10;146(32):1517; author reply 1518.
- 152.** Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A, The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr.* 2006 Oct;95(10):1266-9.
- 153.** Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, *Osteoporos Int.* High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. 2006;17(8):1133-40. Epub 2006 May 23.
- 154.** Atli T, Gullu S, Uysal AR. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005 Jan-Feb;40(1):53-60.

- 155.** Rueda S, Fernández C, Romero F. Vitamin D, PTH, and the metabolic syndrome in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008; 18(2):151-4
- 156.** Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr. Vitamin D deficiency in the morbidly obese. *Obes Surg* 1993; 3: 421–4.
- 157.** Emily F, Gretchen B, Diane O, Vitamin D Status of Morbidly Obese Bariatric Surgery Patients. *Journal of Surgical Research* 164, 198e202 (2010)
- 158.** Herranz Antolín S, García Martínez C, Alvarez De Frutos V. *Endocrinol Nutr.* Vitamin D deficiency in morbidly obese patients. 2010 June; 57(6):256-61.
- 159.** Lippi G, Montagnana M, Targher G: Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 30: e135, 2007.
- 160.** Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL: Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 30: 1549–1555, 2007
- 161.** Giuseppe L, Martina M, Giovanni T, Vitamin D, Parathyroid Hormone Levels, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Older Adults. *Diabetes Care* December 2007 vol. 30 no. 12 e 135
- 162.** Massimo C, Maria Pina I, Valentino Miconi, serum 25-hydroxyvitamin d3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients *diabetes care*, volume 29, number 3, march 2006
- 163.** Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, et al. Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population. *Endocrine* 2010; 38(2):235-42.
- 164.** Ngo DT, Sverdlov AL, McNeil JJ, et al. Does vitamin D modulate asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein concentrations. *Am J Med.* 2010; 123: 335-41.
- 165.** Brietzke SA. A personalized approach to metabolic aspects of obesity. *Mt Sinai J Med.* 2010; 77: 499-510.
- 166.** Graves BW. The obesity epidemic scope of the problem and management strategies. *J Midwifery Womens Health.* 2010; 55: 568-78

- 167.** Gaspar L, Poliak P, Makovnik M, et al. Obesity and arterial hypertension. Vnitr Lek. 2010; 56: 1074-7
- 168.** Movahed MR, Bates S, Strootman D, Sattur S. Obesity in Adolescence is Associated with Left Ventricular Hypertrophy and Hypertension. Echocardiography. 2011 Feb;28(2):150-3
- 169.** N nabi, ar popa , babes the study of the relationship between the abdominal obesity, the impaired glucose tolerance and hyperinsulinemia in a bihor county population group. endocrine abstracts (2002) 4 p21.
- 170.** Nicole R. Pinelli, PHARMD, Linda A. Jaber Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Glucose Intolerance Among Arab Americans. American diabetes association March 23, 2010.
- 171.** National Heart, Lung, and Blood Institute December 2003 in Hypertension. 2003; 42: 1206

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NCEP	: National Cholesterol Education Programme
IDF	: International Diabetes Federation
TOAD	: Türkiye Obezite Araştırma Derneği
BMI	: Body Mass Index
MS	: Metabolik Sendrom
PG	: Prostaglandin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG	: Trigliserid
TNF	: Tümör nekrozis faktör
IL-6	: İnterlökin -6
LPL	: Lipoprotein Lipaz
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
CETP	: Cholesterol Ester Transfer Proteini
ABCA 1	: ATP Binding Casette Transporter A 1
LXR	: Nükleer transkripsiyon faktörü
PAİ-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
TURDEP	: Türkiye Diyabet Eğitim Programı
GTB	: Glukoz Tolerans Bozukluğu
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
RAS	: Renin Anjiotensin Sistem
HHA	: Hipotalama-Hipofizer-Adrenal aks

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil		Sayfa No
Şekil 1	Vitamin D metabolizması	22

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar		Sayfa No
Tablo 1	((Metabolik sendrom tanı kriterleri (WHO))	12
Tablo 2	(Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP-ATP III))	13
Tablo 3	(Metabolik sendrom tanı kriterleri (IDF))	113
Tablo 4	(Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği olası mekanizmalar)	19
Tablo 5	(Vitamin D eksikliğinin enlem farkı olan ülkelerdeki dağılım sıklığı)	29
Tablo 6	(Obez ve kontrol grubu arasında parametrik ve normal dağılım göstermeyen veri sonuçları)	35
Tablo 7	(Obez ve kontrol grubu arasında parametrik ve normal dağılım gösteren veri sonuçları)	36
Tablo 8	(Obez ve kontrol grubu arasında vitamin D düzeyi dağılımı)	37
Tablo 9	(Çalışma popülasyonu ile metabolik sendrom, BAG, HT ve insülin direnci ilişkisi)	38
Tablo 10	(Vitamin D eksikliği ile metabolik sendrom ilişkisi)	39

