

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**65 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA D VİTAMİN TEDAVİSİNİN İNSÜLİN  
SEKRESYONU, ADİPONEKTİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma HARMANKAYA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Numan TAMER**

**ISPARTA - 2013**

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım SDÜ Rektör Yardımcısı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD Başkanı saygıdeğer Hocam Prof. Dr. M. Numan TAMER'e, huzurlu ve güzel bir çalışma ortamı sağlayan İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR'a, İç Hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER'e, Prof. Dr. Ercan TUNÇ'a, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR'e, Prof. Dr. Mehmet İŞLER'e, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN'e, Doç. Dr. Banu Kale KÖROĞLU'na Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr E. GüçhanALANOĞLUN'a, Yard. Doç. Dr. Murat KOÇER'e, tezimin hazırlanışında katkısından dolayı sevgili diyabet hemşiremiz Emel Hanım'a, İç Hastalıkları eğitimim sırasında her şeyi paylaşabildiğim değerli asistan arkadaşlarım ve İç Hastalıkları ailesinin diğer çalışanlarına, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve aileme, teşekkürümü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.A. İNSÜLİN .....	4
2.A.1. Kan Glukoz Düzeyinin Ayarlanması .....	4
2.A.2. İnsülin Etki Mekanizması .....	4
2.A.3. Diabetes Mellitus Tanısı .....	5
2.A.3.1. Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri .....	6
2.A.3.2. Yaşlılarda Diyabetin Fizyopatolojisi .....	6
2.A.4. Tip 2 Diyabet Etyopatogenezi .....	7
2.A.4.1. Beta Hücre Disfonksiyonu .....	8
2.A.4.2. İnsülin Direnci .....	9
2.A.4.3. Lipotoksisite .....	9
2.A.5. İnsülin Direnci Ölçümü .....	11
2.A.6. İnsülin Sekresyonu Ölçümü.....	11
2.B. D Vitamini.....	12
2.B.1. Biyolojik Etkileri.....	15
2.B.2. Pankreas Üzerine Etkileri.....	17
2.B.3. Tip 2 Diyabet ve Vitamin D eksikliği ilişkisi .....	17
2.B.4. T 2 DM’da D vitamini tedavisi .....	18
2.B.4.1. Pankreas $\beta$ Hücre Fonksiyonlarında Düzelmeye .....	18
2.B.4.1.1. Vitamin D’nin İnsülin Sekresyonuna Direkt Etkisi .....	18
2.B.4.1.2. Vitamin D’nin İnsülin Sekresyonuna İndirekt Etkisi.....	19
2.B.4.1.3. Kalsiyumun İnsülin Sekresyonuna Etkisi .....	19
2.B.4.2. İnsülin Etkisinde İyileşme.....	19
2.B.4.2.1. Vitamin D’nin İnsülin Etkisi Üzerine Direkt Etkisi.....	19
2.B.4.2.2. Vitamin D’nin İnsülin Etkisi Üzerine İndirekt Etkisi .....	20
2.B.4.2.3. İnsülin Etkisine Kalsiyumun Etkisi.....	20

2.B.4.3. Pankreas $\beta$ Hücre Fonksiyonlarında Düzeltme .....	20
2.B.4.4. Sistemik İnflamasyonda İyileşme .....	20
2.B.4.4.1. D Vitamininin Sitokinler Üzerine Etkisi.....	20
2.B.4.4.2. Kalsiyumun Sitokinler Üzerine Etkisi .....	20
2.C. Leptin .....	21
2.D. Adiponektin .....	22
3. MATERYAL VE METOD .....	26
3.1. Gönüllü ve Kontrol Hasta Grubunun Seçimi.....	26
3.1.1. Hasta Grupları.....	27
3.2. Biyokimyasal Ölçümler .....	27
3.2.1. Kan örneklerinde Yapılan Ölçümler.....	27
3.3. İstatistiksel Yöntem .....	28
4. SONUÇLAR .....	28
5. TARTIŞMA .....	38
ÖZET.....	49
ABSTRACT .....	50
KAYNAKLAR.....	51

## KISALTMALAR

<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>AMPK</b>	: AMP tarafından aktive olan Protein Kinaz
<b>ATP-az</b>	: AdenozinTriFosfataz
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>DCCT</b>	: Diabetes Control and Complications Trial
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>GLP-1</b>	: Glukagon Like Peptid-1
<b>GLUT</b>	: Glukoz için taşıyıcı proteinler
<b>HECT</b>	: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
<b>HOMA-B</b>	: Homeostasis Model Assessment B-cell
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance
<b>IRS-1</b>	: İnsülin Reseptör Substrate 1
<b>İD</b>	: İnsülin Direnci
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>KMD</b>	: Kemik Mineral Dansitesi
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MODY</b>	: Maturity-Onset Diabetes of the Young
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>SYA</b>	: Serbest Yağ Asiti
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans
<b>TZD</b>	: Tiazolidinedion
<b>T1DM</b>	: Tip 1 Diabetes Mellitus
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>UKPDS</b>	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> 25(OH)D vitamin gruplarına göre hastaların tanımlayıcı istatistikleri ve önem düzeyleri.....	28
<b>Tablo 2.</b> 25(OH)D seviyesi normal ve düşük olan grupların tedavi başlangıç ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri ve önem düzeyleri .....	30
<b>Tablo 3.</b> Tedavi ve kontrol grubunun 2 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 4.</b> D vitamin tedavisi alan 48 kişinin bazal verileri ile 2 ay sonraki verilerin değişimleri ve önem düzeyleri .....	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> İnsülin ve insülinin like growth faktörü (IGF-1) sinyal ağı.....	5
<b>Şekil 2.</b> D vitamini metabolizması.....	13
<b>Şekil 3.</b> Vitamin D metabolizması ve fizyolojik aktivasyonları .....	14
<b>Şekil 4.</b> D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki.....	18

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini, vücutta kemik ve kalsiyum metabolizmasında rol oynayan önemli bir hormondur. D vitamin terimi yıllardır kullanılagelse de gerçek bir vitaminden çok bir prohormondur. D vitamin eksikliği tüm dünyada sıktır. İngiltere’de yetişkin popülasyonun %50 sinden fazlasında, ABD’de %35 inden fazlasında, Asya toplumlarında %50-77 oranında D vitamin eksikliği rapor edilmektedir. Serum 25-OH vitamin D düzeyleri vücut vitamin D depolarının göstergesidir. Güneşe maruziyet, cilt rengi, obezite ve diyabet gibi komorbid durumlar D hipovitaminozu ile ilişkilidir (1).

Diabetes mellitus (DM) insüline karşı direnç ve/veya insülin eksikliği nedeniyle oluşan ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır (2). Yüksek morbidite ve mortalite hızı, yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı diyabet önemli bir sağlık sorunudur (3-6). Prevelansı dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır (7, 8). Dünyada 2000’li yıllarda 171 milyon olarak tahmin edilen DM’li hasta sayısının 2030’lu yıllarda 366 milyona ulaşacağı varsayılmaktadır (9). Türkiye’de yapılan TURDEP çalışmasına göre 2000 yılında DM prevalansı %7,2 iken 2010 yılında %13,3’e yükselmiştir (10).

Diyabet vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilen kronik bir hastalıktır. Son dönem böbrek yetmezliğinin, travmaya bağlı olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının, erişkinlerde görülen körlüklerin en önemli nedenidir. Ayrıca diyabet, felçlerin ve koroner arter hastalıklarının en önemli hazırlayıcısıdır (11,12).

Tip 2 DM’un görülme sıklığının artması yanında D vitamin eksikliği de tüm dünyada bir hayli sıktır. D hipovitaminozunda serum kalsiyumu ve fosforu genellikle düşüktür. Alkalen fosfotaz artmıştır. İdrar kalsiyum atılımı azalmıştır. Serum parathormon (PTH) düzeyi sınırda yüksek veya artmıştır. Diyabet ve D vitamini arasındaki ilişki ilk kez 1980’lerin başında ratlarda ve farelerde, D vitamini eksikliğinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğinin gösterilmesi ile tanımlanmıştır (13,14,15). D vitamini eksikliğinde diyabet ortaya çıkma riskinin arttığı ve diyabetin önlenmesi açısından yeterli düzeyde D vitamininin olması gerektiği vurgulanmaktadır (16).

Yağ dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar (17). Yağ dokusundan adipokin adı verilen; otokrin, parakrin ve endokrin etkileri aracılığıyla metabolik süreçleri, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonları düzenleyen bazı proteinler salgılanır. Leptin, rezistin, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü-



$\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), anjiotensinojen, asilasyon stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  (PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ), makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi çok sayıda proteinin yağ hücresinden salgılandığı saptanmıştır (18). Adipokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının hemostazı açısından önemli rol oynamaktadır (19). Bu yönleriyle adipokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir (20).

İnsülin direnci obezite, tip 2 DM, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir (21). İnsülin direnciyle ilgisi olduğu gösterilen adipokinler; leptin, adiponektin, rezistin ve TNF- $\alpha$  dır. Rezistin, insülin direnci ve periferik insülin hassasiyeti ile ilgilidir. TNF- $\alpha$ , insülin reseptör sinyaline karıştır ve obezlerde insülin direnci gelişimine yol açar. Adiponektin, ailevi hiperlipidemi patogeneğinde yer alır, kas ve karaciğerde insülin duyarlılaştırıcı rol oynar. Leptin, enerji homeostazisini düzenler ve hipotalamusa vücut yağ dokusu hakkında bilgi verir. Artmış leptin düzeyleri insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncine katkıda bulunur (21-25).

Obezlerde serum leptin düzeyleri yüksektir. Birçok çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda da diyabetli olmayanlara göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (25). Az sayıda çalışmada ise diyabetli olan bireylerdeki leptin seviyelerinin daha düşük bulunduğu (26) veya anlamlı farklılık saptanamadığı (27) bildirilmiştir. Tip 2 diyabetli hastaların ve obezlerin adiponektin seviyelerinin düşük olduğu daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (28-30).

Obezlerde de adipoz dokuda D vitamini depolanması nedeniyle D hipovitaminozu sık görülmektedir. D vitamin eksikliğine sekonder PTH artarken adipositlerde intrasellüler kalsiyum artar. Artan kalsiyum lipogenezi stimüle eder ve kilo alımına yatkınlık oluşturur (31, 32). Yağ dokudan salgılanan adiponektin 25OH D vitamin düzeyi ile birlikte artar (33).

D vitamininin glukoz homeostazı üzerindeki etkisi pankreas B hücreleri üzerinden olmaktadır. Ancak halen glukoz intoleransının oluşum mekanizmasının D vitamini eksikliği etkisi ile direkt olarak mı yoksa hipokalsemi üzerinden indirekt olarak mı olduğu kesin belli değildir (34). D vitamini proinsülini insülin dönüşümünü arttırmaktadır (34). D vitamini PTH ile ilişkisinden dolayı PTH'nun insülin sensitivitesine etkili olarak yorumlanabilir. Tip 2 diyabet hastaları inceleyen bir metaanalizde hastaların kullandıkları insülin ihtiyacının D vitamini suplementasyonu ile azaldığı belirtilmiştir.

Bu çalışmanın amacı D vitamin eksikliği olan 65 yaş üstü hastalarda D vitamin replasman tedavisi öncesi ve sonrası insülin sekresyonu ve direnci üzerine etkileri

incelenecektir. Ayrıca tedavi ile yağ dokudan salgılanan adipokinlerden olan adiponektin ve leptin düzeylerindeki değişiklikler de araştırılacaktır. Hastanemize Isparta ve yakın yerleşim yerlerinden müracaat eden 65 yaş üstü D vitamini eksikliği olan hastalarda insülin, adiponektin, leptin düzeyleri insülin direnci ile değerlendirildi. Bu hastaların 2 aylık D vitamin replasmanı tedavisi sonrasında insülin direnci ve sekresyonunun, adiponektin, leptin düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.A. İNSÜLİN

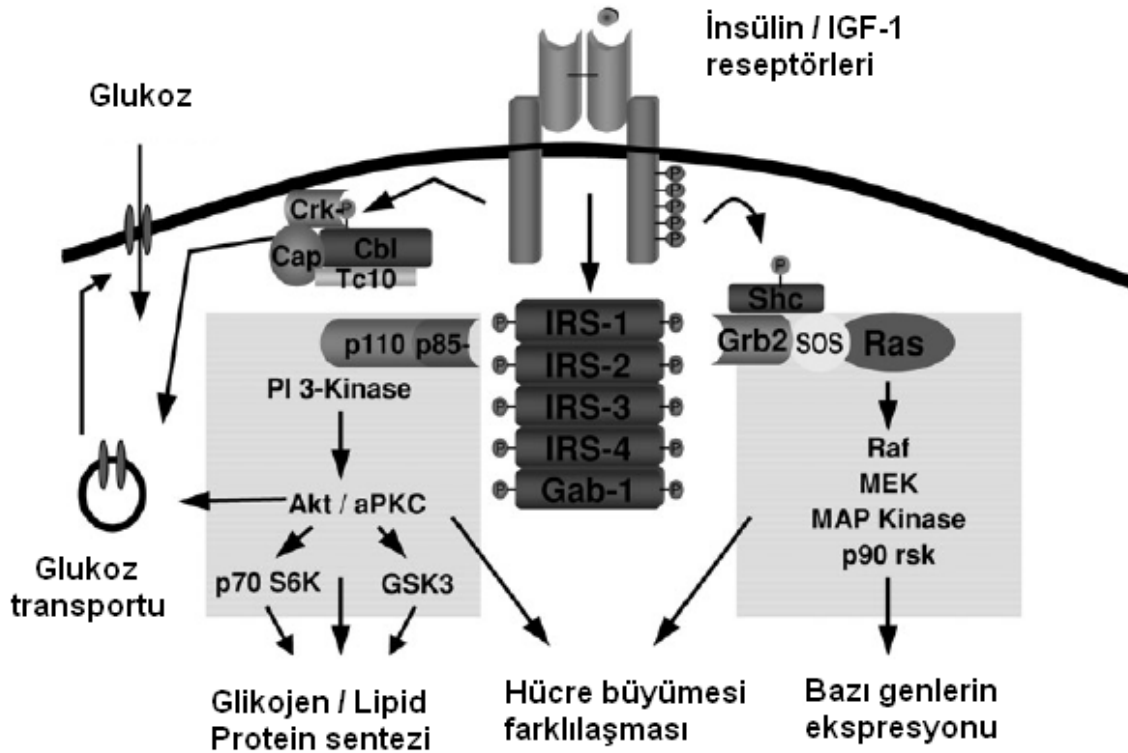
#### 2.A.1. Kan Glukoz Düzeyinin Ayarlanması

Beslenme ve açlığa rağmen sağlıklı bireylerde plazma glukoz seviyesi 70-120 mg/dl arasında seyretmektedir (31). Bu sıkı kontrolün ayarlanmasında başlıca iki mekanizma rol alır. Bunlar dolaşıma glukoz girişi ve/veya periferik dokular tarafından glukozun dolaşımdan alınarak kullanılmasıdır. Birinci mekanizmada hepatik glukoz üretimi, barsaktan glukoz emilimi ve periferik dolaşıma verilmesi olurken, ikinci aşamada periferik yağ ve iskelet kas dokusu önemli rol oynamaktadır (32). Kas, yağ ve karaciğer gibi dokularda glukoz girişi ve depolanması insülin tarafından düzenlenir, fakat beyin, böbrek ve eritrositlerde insülinin glukoz metabolizması üzerine etkisi yoktur (31). İnsülin, glukoz kullanımının yanı sıra hem bazal hem de glukagonun stimüle ettiği hepatik glukoz üretimini inhibe eder, böylece açlıkta kan glukoz düzeyinin primer regülatörü olarak görev yapar. İnsülin ayrıca kas, karaciğer ve yağ dokuda lipogenezi, glikojen ve protein sentezini stimüle ederek, hücre büyümesini ve farklılaşmasını uyararak anabolik hormon olarak rol alır (31, 33). Hücrelerin hemen hepsinin metabolizmasında glukoz gereklidir. Hücre membranları glukoz gibi polar moleküllere geçirgen olmadıkları için bu tür maddelerin hücre içerisine girmesi taşıyıcı proteinler ile olmaktadır (34). Memeli hücrelerinde sodyum glukoz co-transporter ve kolaylaştırılmış glukoz transporter olmak üzere iki tür glukoz taşıyıcısı bulunmaktadır. Sodyum glukoz co-transporter ince barsak ve böbrek proksimal tubulilerinde ATP-az aracılığı ile konsantrasyon gradientine karşı taşıma işlemi yapar. Kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcıları bütün hücrelerde vardır ve gradient konsantrasyonu yönünde kolaylaştırılmış difüzyon ile enerji gereksinimi olmaksızın glukoz için taşıyıcı proteinler (GLUT) aracılığı ile glukoz transportu sağlanmaktadır. Dokulara göre farklı spesifik glukoz taşıyıcıları vardır. GLUT-1 uyarıya ihtiyacı olmayan pankreas beta hücreleri gibi dokularda bulunurken, GLUT-4 hormonal (insülin) ve iskelet kas kontraksiyonu gibi mekanik uyarılara yanıt veren dokularda bulunur (35).

#### 2.A.2. İnsülin Etki Mekanizması

İnsülinin etkisi hedef hücre membranında yer alan reseptöre bağlanması ile başlamaktadır (Şekil 1). İnsülin reseptörü iki alfa ve iki beta alt ünite içeren, tirozin kinaz reseptörünün bir alt ailesine ait olan bir tetramerik proteindir. İnsülinin hücre membranındaki reseptörün alfa subünitesine bağlanması beta subünitesinde bulunan üç adet tirozin artık

molekülünü fosforilize ederek tirozin kinaz aktivitesi kazandırır. Tirozin artık molekülü protein kinaz veya protein fosfotaz enzimlerini aktifleştirerek hücre içi biyolojik etkide tetikleme rolü oynar. İnsülin reseptöründe en önemli madde insülin reseptör substrate 1 (IRS-1)'dir. IRS-1 tirozin fosforile olduktan sonra p85 ve Grb-2 adlı en az iki tip proteine bağlanır. P85, fosfotidil inositol 3-kinaz (PI3-kinaz) aracılığı ile GLUT'ların yardımı ile hücre içine glukoz girişini arttırır. Grb2; Sos ve Ras proteinleri aracılığı ile MAP kinaz aktivitesini arttırır böylece insülin hücre büyüme ve farklılaşma üzerine etki gösterir (35-37).



Şekil 1.İnsülin ve insülin like growth faktörü (IGF-1) sinyal ağı (31)

### 2.A.3. Diabetes Mellitus Tanısı

Diyabet tanısı için son şekillenen kriterlere göre aşağıdaki bulgulardan her hangi birinin olması diyabet tanısı koydurur (38).

- En az 8 saat açlık sonrası bakılan açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl olması
- 75 gram ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) testinde 2. saat plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl olması
- Hiperglisemi veya hiperglisemik krizin semptomlarını gösteren bir kişide rastgele bir zaman diliminde bakılan plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl olması

- Uygun laboratuvar koşullarında bakılan HbA1c düzeyinin  $\geq$  %6,5 üzerinde olması

### 2.A.3.1. Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri

Diyabet riskini artıran faktörler modifiye edilebilir ve modifiye edilemez olmak üzere iki grupta özetlenebilir.

**Modifiye edilebilir faktörler:** Obezite (özellikle santarlı tipte kilo artışı), fiziksel aktivite azlığı (sedanter yaşam tarzı), alkolü bırakmış olmak, sigara kullanmak ve posa oranı düşük, doymuş yağlardan zengin diyet ile beslenme tarzı tip 2 diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olan faktörlerdir.

**Modifiye edilemez faktörler:** Yaşlanma, cins, genetik yatkınlık, ailede diyabet öyküsü, daha önce gestasyonel diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı anamnezi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük doğum tartısı gibi etkenler ise diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerdir.

**Yaşlanma:** Tıpta kaydedilen ilerlemeler, özellikle güçlü antibiyotiklerin keşfedilmesi ile enfeksiyon hastalıklarından ölümlerin azalması sayesinde tüm toplumlarda insan ömrü uzamıştır. Bu durum diyabet ve kalp-damar hastalıkları gibi kronik hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. WHO'dan bir grup araştırmacının yaptığı hesaplamalara göre 2000 yılı itibarı ile gelişmiş ülkelerde diyabetlilerin %49'u 65 yaş üstü, %44'ü 45-64 yaş, %7'si ise 20-44 yaş grubundadır (236). Gelişmekte olan ülkelerde ise diyabetlilerin 2/3'ünü genç ve orta yaş grubu kişiler oluşturmaktadır (sırası ile genç %25, orta %51 ve ileri yaş grubu %24). Buna karşılık aynı araştırmacı grubunun 2030 yılı için yaptıkları projeksiyonlara göre Dünya'da diyabetli sayısının %114 artış ile 171 milyondan 366 milyona ulaşacağı beklenmektedir. Ancak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için öngörülen artışların yaş gruplarına göre büyük oranda birbirinden farklı olacağı beklenmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki artışın daha çok ileri yaş grubunda (sırası ile genç %4, orta %39 ve ileri yaş grubu %57), gelişmekte olan ülkelerde ise genç ve orta yaşlarda (genç %20, orta %51, ileri yaş grubu %29) olacağı öngörülmektedir. NHANES-III araştırmasına göre 1988-1994 yılları arasında ABD'de bilinen diyabet prevalansı 45 yaşından gençlerde %0,8'i iken 65 yaş üstü grupta %11 civarındadır (237).

### 2.A.3.2. Yaşlıda Diyabetin Fizyopatolojisi

Yaşlı diyabetiklerin yaklaşık %90'ı tip 2 diabetes mellitustur. Pankreatik beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti gözlenmez. Total beta hücre kütlelerinde hafif bir azalma olsa da, ciddi bir kayıp söz konusu değildir. Yaşlıda diabetes mellitusa yatkınlığa sebep olarak genetik yapı, yaşlanmayla insülin salgısında azalma, insülin direnci gelişimi, yaşlıda yağ

dokusunun artması, fiziksel aktivitenin azalması, ilaçlar (tiyazid, glukokortikoid vb.) gibi birçok faktör ve bunların bir arada bulunması sayılabilir. Yaşlanmayla glukoz toleransında bozulma olmaktadır. Üçüncü dekattan itibaren obez yaşlılarda intolerans başlamakta ve devam etmektedir. Bunun en önemli sebepleri insülin salgılanımında azalma ve insülin direncidir. Yaşlanmayla insülin reseptör sayısında ve insülinin bağlanmasında değişiklik olmamakta; en çok postreseptör defektler nedeniyle insülin direnci gelişmektedir. Zayıf yaşlılarda insülin direnci çok az olsa da insülin salgısında azalma olurken, obez yaşlılarda insülin salgı yeteneği korunmuştur. İnsülinin etkisinde yaşa bağlı azalma olmasının yaşa mı yoksa vücut kompozisyonunda ve fiziksel aktivitede yaşa bağlı değişikliklere sekonder mi olduğu hala tartışma konusudur. Vücut yağlanmasında artma ve kas kütlelerinde azalma insülin direnci gelişimine katkıda bulunur. Özellikle abdominal obezitesi olanlarda ortaya çıkma riski yüksektir. Fiziksel aktivitede azalma insülin direncine neden olan bir diğer faktördür. Düzenli fizik aktivite hastalığa karşı koruyucudur. Çevresel etkenler ve yaşam biçimi genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabet riskini artırır (238).

#### **2.A.4. Tip 2 Diyabet Etiyopatogenezi**

Tip 2 diyabetik hastalarda iki tane patolojik defekt vardır. Bunlar anormal insülin sekresyonu ve insülinin hedef dokulardaki direncidir. Bunlardan hangisinin primer olduğu bilinmemektedir. Klinik süreçte genel olarak üç faz tanımlanır. Birinci fazda insülin direncine rağmen plazma glukozu halen normaldir. Çünkü insülin seviyesi artmıştır. İkinci fazda insülin direnci daha da kötüleşir, artmış insülin konsantrasyonuna rağmen postprandial hiperglisemi gelişir. Üçüncü fazda insülin direnci değişmez fakat insülin sekresyonu azalır, açlık hiperglisemisi ve aşırı diyabet ortaya çıkar. Üçüncü fazdaki insülin salınımındaki zamanla azalma altta yatan genetik defekte veya beta hücrelerindeki metabolik toksisiteye bağlı olabilir. Yüksek glikoz seviyesi (glukotoksisite) veya doku seviyesindeki artmış yağ asitleri (lipotoksisite) insülin sekresyonunu olumsuz etkiler (39). Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivitenin azlığı ile artar. Ayrıca, Tip 2 DM gelişiminde güçlü bir genetik predispozisyon vardır (40).

### 2.A.4.1. Beta Hücresi Disfonksiyonu

Pankreatik B hücreleri insülin sekrete ederek hücrel enerji kaynaklarının depolanmasını ve metabolizmasını kontrol etmektedir.  $\beta$  hücre disfonksiyonu; insülin sekresyonundaki pulsatilite ve kinetiklerindeki bozukluk, insülindeki kantitatif veya kalitatif anormallikleri ve  $\beta$  hücre kaybını içerir. İnsülin sekresyonu, hepatik glukoz üretiminin regülasyonu için gerekli olduğu düşünülen 11-14 dakikalık periyodisite gösteren osilatuar pulsasyonlar ile gerçekleşir, ayrıca özellikle yemek sonrası büyük patlamalar halinde insülin salınımı olur. Sağlıklı bireylerde bifazik insülin salınımı, ilk 30 dakikadaki erken faz ve postprandial hiperglisemik dönemdeki 1-2 saat süren geç fazı kapsar (41-43). Tip 2 diyabetiklerde karakteristik  $\beta$  hücre defekti, glukozla indüklenen insülin sekresyonuna ilk faz cevabının kaybıdır, ikinci faz da daha az derecede olmak üzere bozulmuştur. İnsülin sekresyonunun ilk fazındaki azalma diyabetin erken dönemlerinde hatta prediyabetik dönemde gösterilmiştir (44, 45). Pulsatilite ve glukozla ilk faz insülin yanıtındaki bozulmanın kısmen glukokinaz ve iyon kanallarında fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (46). Bir çok çalışmada erken dönemde hiperglisemi gelişmeden önce insülin resistansının olduğu gösterilmiştir (47-49). Ancak pek çok çalışmada T2DM oluşumunda  $\beta$  hücre disfonksiyonunun da kritik rol oynadığı ispatlanmıştır. Beta hücre disfonksiyonu T2DM'de her zaman vardır, muhtemelen hiperglisemiden önce, erken dönemde gelişir (50, 51). İnsülin resistansı bozulmuş glukoz toleransından (BGT) diyabete progresyonda çok az değişir. Bunun aksine B hücre fonksiyonu büyük değişime uğrar. Hastalığın erken fazlarında, açlık insülin düzeylerinde ve oral glukozla insülin cevabında insülin rezistansına rağmen glisemiye normal sınırlarda tutan bir artış, bunu takiben kan şekeri 140 mg/dl'yi geçtikten sonra azalma göstermektedir. Önceleri insülindeki artışın; hastalığın erken safhasında insülin rezistansının önemini gösterdiği düşünülmekte idi, ancak son zamanlarda bu ilgi BGT'dan aşikar diyabete geçiş dönemi ile insülindeki azalmanın ( $\beta$  hücre yetersizliği) kesişmesi ile ilginin yine bu noktaya çekilmesine sebep olmuştur (52, 53). Zamanla kötüleşen  $\beta$  hücre fonksiyonuna paralel olarak oral antidiyabetiklere tedavi cevabı azalır. Kabul gören yaklaşıp ki tlesinde kayba yol açan patojenik faktörlerin faal hale geldiği şeklindedir (54). Pankreas  $\beta$  hücreleri içindeki amiloid birikimlerinin T2DM patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda amiloid parçacıklarının toksik olduğu ve hücre ölümüne yol açtığı, insanlarda da amiloid içeren adacıklarda proinsülin mRNA azalmasının çok sınırlı düzeyde olduğu saptanmıştır(55, 56).

### 2.A.4.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci (İD), ekzojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır (57). İnsulin direncinin glukoz intoleransı, T2DM, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz ve çeşitli kanserlerle olan birlikteliğini gösteren çalışmalar vardır (58-60). İnsülin ile ayarlanan normal anabolik metabolizma, yemeklere yanıt olarak yeterli miktarda insülin salınımını gerektirir. İnsülin hedef dokulardaki spesifik insülin reseptörlerine bağlanmalıdır. İnsülin direnci prereseptör (anormal insülin ya da anti-insülin antikoları), reseptör (azalmış reseptör sayısı, insülinin bağlanmasında azalma, reseptör mutasyonları) ya da postreseptör (anormal sinyal iletimi, tirozin kinaz aktivitesinde azalma, reseptör sinyal sisteminde bozukluklar, glukoz transportunda azalma vb) düzeyinde olabilir. Kombinasyonlar da olasıdır. Bazı insülin direnci formlarında moleküler bozukluğun doğası bilinmekle birlikte çoğunda tanımlanamamıştır. Obezite insülin direncinin en sık nedenidir. Obezite azalmış reseptör sayısı ile birliktedir, ancak asıl sorun postreseptör düzeyindedir, tirozin kinazın aktive edilmesinde açıkça bir yetmezlik vardır (39). Prospektif çalışmalar, insülin direncinin T2DM gelişiminden 10-20 yıl önce bulunduğunu ve T2DM gelişiminin en önemli ön bulgusu olduğunu göstermektedir. İnsulin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine olan direnç sonucu kanda hiperglisemi meydana gelir. Beta hücre fonksiyonunda hata olmadığı koşullarda, insülin direnci hiperinsülinemi ile kompanse edilebilir. T2DM'nin oluşması için insülin sekresyonunda ilave bozukluklar gereklidir (47, 61). Body mass indeks(BMI), bel-kalça oranı, bel çevresi klasik obezite parametreleridir. BMI 'e göre obezite 3 bölüme ayrılır. I (BMI 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>), II (BMI35-39.9 kg/m<sup>2</sup>) and III (BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>). Bel-kalça oranı ve bel çevresi, BMI ya göre KVS olaylarla daha kuvvetli ilişkilidir (65, 66). İnsülin direnci obezitede sık rastlanan bir durum olmasına rağmen OGTT'si normal sağlıklı kişilerin %25'inde de insülin direnci saptanmıştır (62). İnsulin direncinin gelişiminde reseptör ve özellikle postreseptör düzeydeki bozukluklar daha önemli ve sıklıkla karşımıza çıkan durumlardır (63). Özellikle visseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusuna göre insülin direnci gelişiminde önemli role sahiptir (64).

### 2.A.4.3. Lipotoksisite

Adipoz doku sadece enerji depolayan bir organ değil aynı zamanda uzak bölgelerde etki gösteren faktörleri de dolaşıma salgılayan endokrin bir organdır. Bu faktörler, glukoz hemostazı üzerine etkili serbest yağ asitlerini ve adipositokinler olarak bilinen peptid hormonlarını içerir. Yağ dokusundaki insülin direnci, insülin tarafından lipolizin baskılanmasının azalması ile karakterizedir, bu da dolaşımdaki serbest yağ asiti (SYA) düzeyinde artmaya neden olur.



İnsülinin SYA'leri üzerine olan baskılayıcı etkisi obez, insüline dirençli ve T2DM'li kişilerde bozulmuştur (67, 68). Obez kişilerde plazma SYA düzeyi artmıştır. Plazma SYA'lerindeki artışlar iskelet kası ve karaciğerde insülin direncini doza bağımlı arttırmaktadır. Yağ dokusundan salınan artmış SYA'leri karaciğerde okside olur ve trigliseridlerin hepatik sentezi artar. SYA'leri glikoneogenezde rol alan piruvat karboksilaz ve fosfoenolpiruvat karboksilazı uyarır, ayrıca glukoz-6-fosfotaz uyarısı ile karaciğerden glukoz çıkışını artırır (69). Karaciğer ve iskelet kasında lipid molekülleri olan açıl-KoA, diaçilgliserol birikimi ile aktive olan protein kinaz C, IRS-1'in serin-treonin yoluyla fosforile ederek insülinin etkisini inhibe edebilir (70). Hücre içi lipid depolanması sadece kas ve karaciğerde değil pankreas adacık hücrelerinde de gelişir. SYA'leri insülin salgılanması 6 saat süreyle uyarır ancak 24-48 saat sonra inhibe etmektedir. SYA'leri uzun zincirli CoA düzeyini arttırarak insülin sinyallerini etkilemektedir. Lipotoksisite böylece beta hücre salgı yetmezliğini arttırmaktadır (57). Yağ dokusunda SYA'nden başka salınan adipositokinler (TNF alfa, adiponektin, IL-6, leptin, rezistin vb) obezite ve diyabet gelişiminde bir çok mekanizmada rol almaktadır (33). Adiponektin, insülin duyarlılığında artışa yol açan yağ dokusuna özel bir proteindir (71). Yüksek bazal plazma seviyeleri T2DM gelişim riskinin azalması ile ilişkilidir (72). Adiponektin AMP tarafından aktive olan protein kinaz (AMPK) yoluyla kas ve karaciğerde yağ asid oksidasyonunu, kas ve karaciğerde glukoz transportunu artırır (46, 73). Bazı çalışmalarda adiponektin ile tedavi edilen farelerde insülin direncinin azaldığı, yağ asidi ve enerji tüketimi ile ilişkili genlerin ekspresyonunun arttığı, obezitede adiponektin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (74). Leptin yağ dokudan salgılanan kompleks ve çok çeşitli etkileri olan bir adipokindir (75-82). Bu polipeptid vücut enerji deposu hakkında beyini bilgilendirir, iştahı baskılar ve enerji tüketimini düzenler (75, 76, 81). Serum leptin konsantrasyonu direkt olarak yağ dokunun içeriğiyle ilişkilidir (75, 76, 77). Serum leptin seviyeleri postprandial periyotta artar ve açlıkta azalır (76, 81, 83). Ayrıca leptin lipid metabolizmasını etkiler, besin alımını düzenler, tat algılanmasını kontrol eder ve doyumluk hissine neden olur, sempatik sinir sistemini uyarır ve insülin, glukoz ve trigliserit metabolizmasını düzenler (65, 75, 76, 77, 79, 81, 83). Obezlerde serum leptin düzeyleri yüksektir. Bir çok çalışmada tip 2 DM li hastalarda da diyabetli olmayanlara göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (25). Az sayıda çalışmada ise diyabetli olan bireylerdeki leptin seviyelerinin daha düşük bulunduğu (26) veya anlamlı farklılık saptanamadığı (27) bildirilmiştir. Yağ dokusu Tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), anjiotensinojen, asilasyon stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), prostaglandin I<sub>2</sub>

(PGI<sub>2</sub>), prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), makrofaj ve monosit kemotatraktan protein-1 (MCP-1) transforme edici büyüme faktörü beta, C reaktif protein'i içeren çok sayıda proinflamatuvar molekülleri üretir ve bu moleküller obezitede artar (84-86). İnsülin direnciyle ilgisi olduğu gösterilen adipokinler; leptin, adiponektin, rezistin ve TNF-alfa dır. Rezistin, insülin direnci ve periferik insülin hassasiyeti ile ilgilidir. TNF alfa IRS-1'in serin fosforilasyonuna yol açarak insülin direncine katkıda bulunur (84). TNF alfa ile tedavi edilmiş hücrelerde IRS-1'in serin fosforilasyonu aspirin tedavisi ile engellenmektedir. İki hafta boyunca yüksek doz aspirin ile tedavi edilen dokuz T2DM'li hastada önemli derecede açlık glukozunda düşme saptanmıştır (85). IL-6 lipolizi, SYA'ni artırır ayrıca hepatositlerde insülin direncine sebep olur (87, 88).

### 2.A.5. İnsülin Direnci Ölçümü

Periferik insülin direncini belirlemede Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT); "altın standart" olarak kabul edilir. Bu test; hiperinsülinemik bir ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun, kullanılma hızını saptamaya dayanır. Sağlıklı bireylerde glikoz kullanım hızı 4,7-8,8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik insulin rezistansı olan bireylerde ise glikoz kullanım hızı azalmıştır. İnvaziv olması, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, genellikle rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (89). HECT testi dışında insülin rezistansı ölçümü için insülin, glukoz ve c-peptid oranı, insülin tolerans testi ve homeostasis model assesment insulin resistance (HOMA-IR) testi gibi kullanılan testler vardır (90, 91). HOMA-IR testi 1985'ten beri özellikle büyük populasyon çalışmalarında yaygın olarak kullanılmıştır. HOMA-IR hesaplanırken açlık glukoz ve açlık insülin düzeylerinin bilinmesi gerekmektedir. QUICKI indeksi insülin duyarlılığını değerlendirmek için kullanılabilir bir yöntemdir (96).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık insulin (IU/mL)} \times \text{açlık glukoz (mmol/L)}] / 22,5$$

(mg/dl'yi mmol/L'ye dönüştürmek için glukoz değeri 18 ile bölünür) (92-94).

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{açlık plazma insülini}) + \log(\text{açlık plazma glukozu})]$$

### 2.A.6. İnsülin Sekresyon Ölçümü

İnsülin sekresyonu değerlendirmesi için homeostasis model asseßment -cell (HOMA-β hücre) veya 30. dakika insülinogenik indeks ölçümü kullanılabilir (95). HOMA β-

cell açlık fazında çalışılırken, insülinogenik indeks (30. dakika) 75 gr OGTT ile çalışılır. İnsülinogenik indeks (30. dakika) OGTT esnasında erken faz insülin sekresyonunu değerlendirmek için iyi bilinen bir yöntemdir (96, 97). M. Fukushima ve arkadaşlarının normal glukoz toleranslı, bozulmuş glukoz toleranslı ve diyabetik toplam 684 Japon üzerinde yaptığı çalışmada glukoz toleransı arttıkça insülin rezistansı yüksek (artmış HOMA-IR), bazal insülin sekresyon seviyeleri (azalmış HOMA $\beta$  -cell) ve erken faz insülin sekresyonu azalmış (azalmış insülinogenik indeks) olarak bulunmuştur (95). Bir başka çalışmada ise insülin sensitive indeksi (ISI) ve düzeltilmiş inkremental insülin cevabı (CIR) kullanılmıştır.

HOMA  $\beta$  cell:  $20 \times \text{açlık plazma insülin düzeyi } (\mu\text{U/ml}) / (\text{açlık plazma glukoz düzeyi } (\text{mmol/L}) - 3,5)$

İnsülinogenik indeks (30. dakika):  $(\text{İnsülin } 30 - \text{İnsülin } 0) / (\text{glukoz } 30 - \text{glukoz } 0) (95-98).$

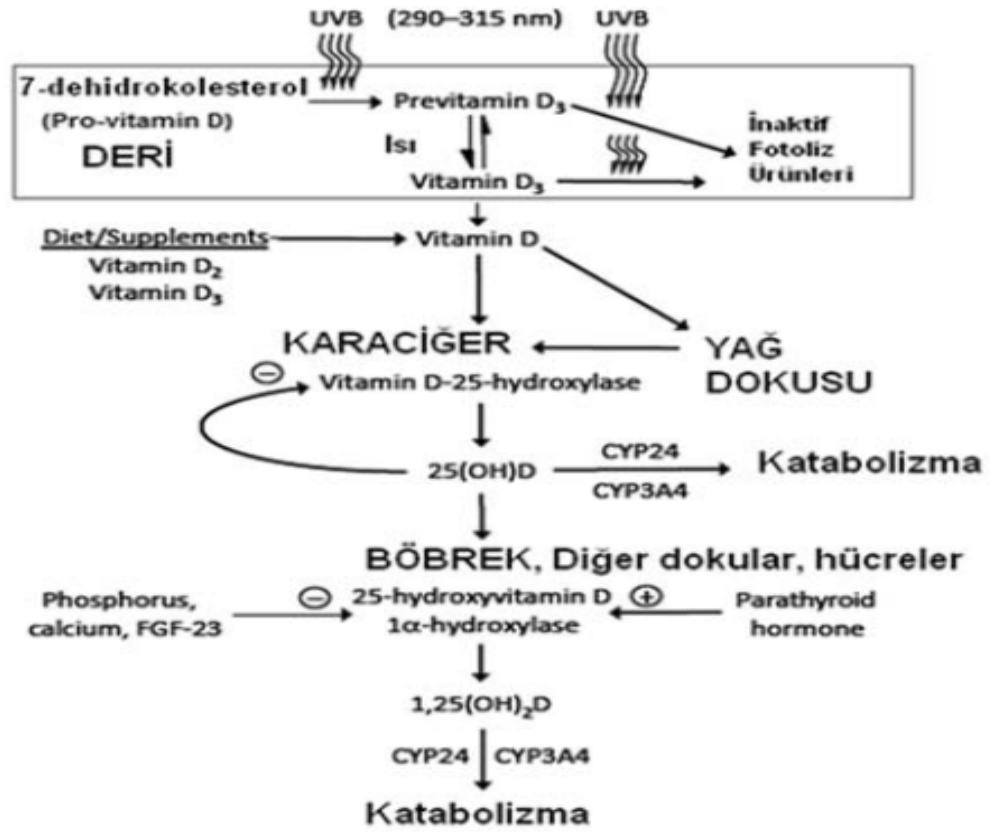
$$\text{ISI} = \frac{10,000}{\sqrt{([\text{açlık plazma glukozu} \times \text{açlık plazma insülini}] \times [\text{ortalama OGTT glukozu} \times \text{ortalama OGTT insülini] )}}$$

$$\text{CIR} = \frac{(100 \times 30 \text{ veya } 40. \text{ dakika insulin})}{([\text{30 veya } 40. \text{ dakika glukozu}] \times [\text{30 veya } 40. \text{ dakika glukozu} - 3,89])} \quad (99).$$

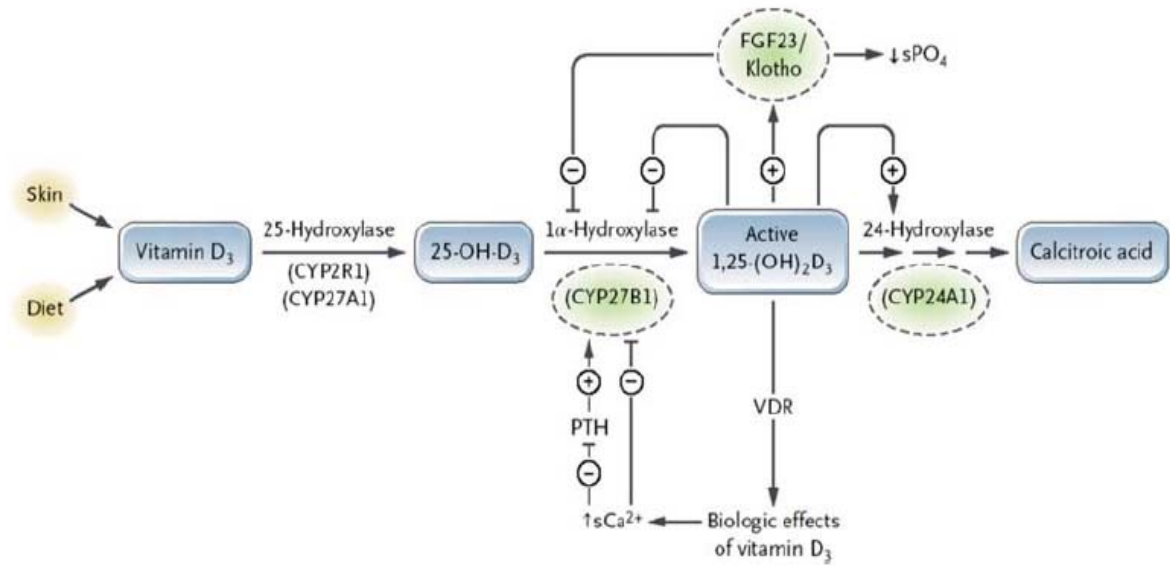
## 2.B. D VİTAMİNİ

Vitamin D ilk olarak 1921 de 4. vitamin olarak tanımlandı. Vitamin D3 ciltte 7 dehidrokolesterolden UV (290-315 nm) ışınlarının etkisiyle sentezlenir (Şekil 3) (100). Kişisel özellikler, deri pigmentasyonu, yaş, giysi, güneş kremi, çalışma ortamı, fiziksel aktivite ve güneş ışınlarının gelişi vitamin D sentezini önleyebilir. Vitamin D3 depo dokulara veya karaciğere spesifik D vitamini bağlayan globulinle taşınır (102). Vitamin D ayrıca diyetle birlikte vitamin D3 veya vitamin D2 formunda alınır. Vitamin D3 ilk olarak 25 hidroksilasyonla karaciğer sitokrom P450, CYP2R1 ile aktifleştirilir. 25(OH)D3  $\alpha$ 1 - hidroksilasyonla vitamin D nin aktif formuna dönüştürülür, 1 25-dihidroksivitamin D3 mitokondrial sitokrom P450, CYP27B1 aktivasyonu ile primer olarak böbrekte oluşturulur. Böbrekteki CYP27B1, kalsiyum dengesine bağlı olarak PTH ile aktive edilir, fosfor dengesine bağlı olarak FGF-23 ile inaktive edilir (Şekil 3) (103). 25(OH)D3 ve 1,25(OH)2D3 24 hidroksilaz olarak bilinen sitokrom P450 CYP24A1 tarafından inaktive edilir. 1,25(OH)2D3 suda çözünür formu olan kalsitroik aside dönüştürülür. 25(OH)D3, 24,25(OH)2D3 ve 25(OH)D3-26,23-laktone dönüştürülür (Şekil 3) (104). Vitamin D metabolitleri 1930 larda

tanımlandı. Vitamin D bulunmasından 90 yıl sonra ve bu süreçte vitamin D kalsiyum metabolizması, kemik hastalıklarını önleme ile sınırlandırıldığı düşünülüyordu. Son dekatta vitamin D metabolitlerinin insan biyolojisinde kemik dışında daha geniş bir rolü olduğu gelişen bir şekilde tanımlanıyor. Vitamin D'nin hormonal olarak aktif formu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün 50 den fazla doku üzerinde aktif etkileri vardır (105). Populasyonun büyük çoğunluğunda vitamin D nin yetersiz olması ve özellikle yüksek kuzey ve güney enlemlerde yaşıyor olmaları ilgi çekiciydi. Dünya populasyonunun önemli bir kısmı 40° enlemden daha kuzeyde yaşamaktadır ve vitamin D yeterliliği vücut depolarına ve diyetle alınan miktara bağlıdır. Vücut depoları güneş ışınlarına bağlı olduğu için güneş ışını azlığının doğal sonucu olarak önemli miktarda vitamin D diyetle alınmalıdır.



Şekil-2 D vitamini metabolizması (101)



Şekil 3: Vitamin D metabolizması ve fizyolojik aktivasyonları (101)

T2DM un görülme sıklığının artması yanında D vitamini eksikliği de tüm dünyada bir hayli sıktır. Sıklık %20-100 arasında bildirilmektedir (106-110). Çoğu yayında genç ve yetişkinlerde vitamin D eksikliği prevalansı %50 saptanmış. 25(OH)D serum konsantrasyonu 50 nmol/L'nin altında bulunmuş. Birkaç çalışmada osteoporoz tedavisi alan yetişkin popülasyonun %60-70'inde, kalça fraktürü olanların %90'dan fazlasında vitamin D tedavisi almalarına rağmen maksimum kemik mineral dansitesinin sağlandığı 75 nmol/L serum konsantrasyonuna ulaşamamış. Vitamin D nin düşme ve fraktürü önlemesi dışında büyük kapsamlı gözlemsel çalışmalar ve küçük klinik denemelerde vücudun genel sağlığına faydası olduğu gösterilmiş. Epidemiyolojik verilerin çoğunluğunda 25(OH)D düzeyinin 75-110 nmol/L arasında bulunması kardiyovasküler sağlık, kanser insidansı (özellikle kolorektal kanser) ve mortalite, hastalık riskini en düşük düzeyde olması ile ilişkili bulunmuş. Aynı zamanda düşük D vitamini düzeyi demans ile ilişkili bulunmuş. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> amiloid plaklarının klerensini artırır. Amiloid plakları kortikal nöronlarda nörodejenerasyona neden olan Alzheimer hastalığının patolojik bulgusudur (111,112). Vitamin D nin direkt olarak antioksidan etkisi önemlidir ve nörotropik etkili faktörlerin üretimini artırır. Bazı sınırlı kaynaklarda 25(OH)D düzeyinin çok düşük veya çok yüksek olmasının mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş. D vitamini terimi yıllardır kullanılagelse de gerçek bir vitaminden çok prohormondur. Güneşe yetersiz maruziyet, koyu cilt rengi, obezite ve diyabet gibi komorbid durumlar sıklıkla D hipovitaminozuna neden olurlar. D hipovitaminozunda serum kalsiyumu ve fosforu genellikle düşüktür. İdrar kalsiyumu azalmıştır. Alkalen fosfataz artmıştır. Serum

PTH düzeyi sınırdan yüksek veya artmıştır. Kemik döngü belirteçlerinde artış gözlenir. Serum 25(OH)D konsantrasyonu 25(OH)D<sub>2</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonlarını kapsar. Non kalsemik klinik sonuçları da gösterdiği için in vivo olarak hayvanlarda serum vitamin D düzeyinin en iyi göstergesidir. Serum 25(OH)D düzeyi hücresel 25(OH)D düzeyini de gösterir (113,114). Serum 25-OH vitamin D düzeyleri, vücut vitamin D depolarının göstergesidir.

- 0-20 ng/ml=şiddetli eksiklik
- 21-29 ng/ml=hafif düzeyde eksiklik
- 30-100 ng/ml=Optimal olarak değerlendirilir.

Endokrin Society ve diğer epidemiyolojik çalışmalarda 25(OH)D serum konsantrasyon düzeyini 75-110 nmol/L(30-44 ng/ml) aralığında tutmanın insan sağlığına ek faydaları olabileceği gösterilmiş, bütün kanserler, otoimmün hastalıklar, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları riskinde azalma olabileceği öne sürülmüş (115-119). Avrupa ve US'de kalça fraktürü olan yaşlı kişilerin %50'sinde vitamin D <30 nmol/L ciddi vitamin D eksikliği saptanmış (120, 121). Yaşlı insanlarda vitamin D eksikliği güneşten faydalanamamaya, immobilitateye bağlı güneş ışınlarından faydalanamamaya ve yaşla birlikte ciltte vitamin D sentezinin azalmasına bağlı artar (122).

### 2.B.1. Biyolojik Etkileri

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hormonal formu böbrek veya böbrek dışında oluşturulur, kalsemik etkileri vardır, vücut kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarını barsak, kemik, paratiroid ve böbreği etkileyerek düzenler. Kalsemik olmayan etkileri hücre farklılaşması ve değişik hücrelerde antiproliferatif etkileridir; kemik iliği (osteoklast öncüleri ve lenfositler), immun sistem, deri, meme ve prostat epiteliyal hücreler, kas ve barsak hücreleri (113). D vitaminin klasik etkileri barsak, kemik ve böbrek üzerinedir. Ancak vitamin D reseptör (VDR) reseptörlerinin vücutta yaygın olarak bulunması yeni klasik olmayan etkilerinin ortaya konmasına neden olmuştur.

**a) Kalsiyum emilimine etkileri:** Kalsiyum alımının azalması ile serum kalsiyumunda hafif bir düşme gözlenir. Buna yanıt olarak PTH uyarısı ile 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamini sentezi uyarılır. Vitamin D, intestinal epitelden kalsiyum emilini artırır.

**b) İntestinal fosfat emilimi üzerine etkileri:** Yüksek dozlarda D vitamini, böbrekte sodyumla eşleşmiş fosfor taşıyıcısını aktive ederek, fosfor emilimini arttırmaktadır.

**c) PTH üzerine etkileri:** PTH ile 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamini arasında negatif feed-back mekanizması işler. 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamini hem kalsiyumu arttırarak indirekt hem de direkt olarak PTH sekresyonunu baskılamaktadır.

**d) İskelet sistemi üzerine etkileri:** D vitamininin kemik hücreleri üzerine direkt etkileri vardır. Kemik hücrelerinde VDR reseptörleri gösterilmiştir. D vitamini osteokalsin sentezini artırır. Ancak bir yandan da mononükleer ön hücrelerin osteoklastlara dönüşümüne neden olur. Olgun osteoklastlarda VDR reseptörleri yoktur. Dolaşımdaki kalsiyum ve fosfor, D vitamini etkisiyle osteoid üzerinde mineralizasyona uğrar. Bu etkisiyle D vitamini, raşitizm ve osteomalazi gelişimi önler.

**e) Deri ve kemik iliği hücreleri üzerine etkileri:** Vitamin D hücre büyümesi, proliferasyonu ve diferansiyasyonunu sağlar. Örneğin derideki bazal epidermis hücrelerinin keratinosit şeklini alması, kıl folliküllerinin gelişimi, kemik iliği kök hücrelerinin gelişimi bunlardan birkaçıdır.

**f) İmmun sisteme etkileri:** VDR reseptörleri, monosit ve aktive lenfositler üzerinde gösterilmiştir. Klinikte vitamin D eksikliği immün sistem disfonksiyonu ve özellikle mikobakteriyel enfeksiyonla birliktedir. Vitamin D eksikliği yapılan farelerde, serbest radikal oluşumu ve makrofajlarda antitümör aktivitenin azalışı gösterilmiştir. Vitamin D, promonositlerin monositlere farklılaşmasını sağlar. Bunlar da daha sonra makrofaj ve osteoklastlara dönüşür. İlginç olanı, monositlerin 1 $\alpha$ -hidroksilaz içerdiği ve vitamin D sentezi yapabilme yeteneğinin olmasıdır. İstirahat halindeki T lenfositleri 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> reseptörü taşımadığı halde aktive T lenfositleri taşımaktadır. Hücre kültürlerinde aktive T lenfositleri, 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitaminine maruz bırakıldıklarında fonksiyonlarının inhibe olduğu ve sitokin salgılamadıkları gözlenmiştir. Yine aynı şekilde yapılan çalışmalarda uyarılmış B lenfositlerinin, 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamini etkisi ile immunglobulin yapımını uyardıkları gösterilmiştir.

**g) Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri:** VDR ve 1- $\alpha$ -hidroksilaz damarlarda ve kalpte saptanmış. Yapılan çalışmalarda farelerden VDR ve 1- $\alpha$ -hidroksilaz çıkarıldığında arterial hipertansiyon, miyokard hipertrofisi, tromboza eğilimin arttığı gözlenmiştir. Renin sekresyonu artmış. Bu farelerde prohipertrofik genlerden olan Kalsinörin İnhibitör Protein 1 (MCIP 1) ekspresyonu artmış. VDR aktivasyonu aterosklerotik lezyonların oluşmasına engel olur. Bir çalışmada umbilikal ven endotelial hücreleri 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ile stimülasyondan sonra nitrik oksit üretimi artmış. VDR aktivasyonunun antioksidatif etkileri gösterilmiş.

**h) Böbrek üzerine etkileri:** VDR aktivasyonunun nefroprotektif etkileri gösterilmiş; antiproteinürik etkisi gibi. VDR aktivasyonu böbrekte tubullerde protein reabsorpsiyonu için gerekli olan megalin sentezini artırır.

**ı) Lipid profili üzerine etkileri:** Hepatik trigliserid oluşumunu azaltarak serum trigliserid düzeyini düşürür. Mekanistik çalışmalarda VDR aktivasyonunun HDL kolesterol ve onun asıl proteini olan apolipoprotein-A1 düzeyini arttırabildiği saptanmış.

### **2.B.2.Pankreas Üzerine Etkileri**

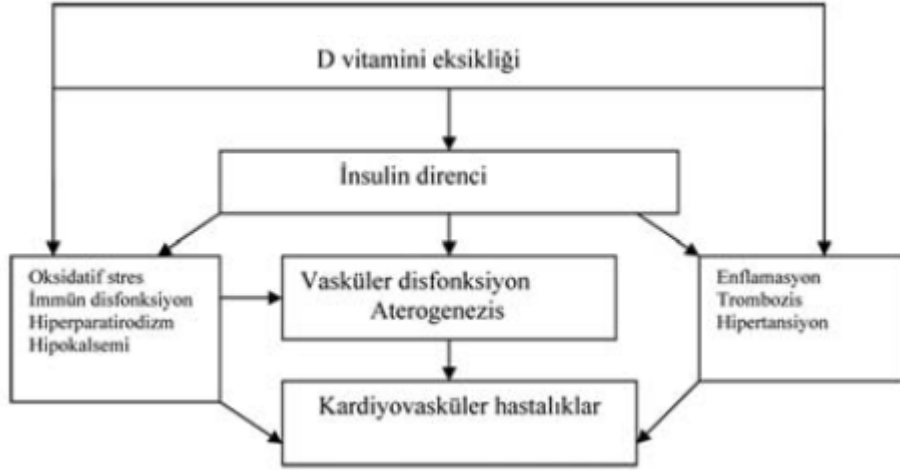
Pankreas adacık beta hücrelerinde vitamin D reseptörü ve vitamin D ye bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein varlığı saptanmıştır. D vitamini eksikliği olan sıçanların insülin sekresyonunun bozulduğu, 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamini uygulanması ile glukoz intoleransının düzeldiği gösterilmiştir. Yine vitamin D analogları ile yapılan çalışmalarda, deneysel diyabet gelişimi ve insülitisin gerilediği görülmüştür.

### **2.B.3.Tip 2 Diyabet ve Vitamin D Eksikliği İlişkisi**

Diyabet ve D vitamini arasındaki ilişki ilk kez 1980'lerin başında ratlarda ve farelerde, D vitamini eksikliğinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğinin gösterilmesi ile tanımlanmıştır (13,14,15). D vitamini eksikliği diyabete sebep olmaktadır hipotezi yanında diyabeti de önlemede de önerilmektedir (123). Obezlerde de adipoz dokuda D vitamini depolanması nedeniyle D hipovitaminozu sık görülmektedir. D hipovitaminozuna sekonder PTH artarken adipositlerde intrasellüler kalsiyum artar. Artan kalsiyum lipogenezi stimüle eder ve kilo alımına yatkınlık oluşturur. Sonuçta D vitamini eksikliği T2DM için risk oluşturmaktadır (124,125).

Cigolini ve arkadaşları ve Guilietti ve arkadaşları son yayınlanan çalışmalarına D vitamini eksik T2DM'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre ateroskleroz için yüksek risk gösteren C-reaktif protein ve fibrinojenin daha fazla olduğunu ve D vitamin supplementasyonu ile normalleştirdiğini bildirmişlerdir (126,127). D vitamininin glukoz homeostazı üzerindeki etkisi pankreas beta hücreleri üzerinden olmaktadır. Ancak halen glukoz intoleransının oluşum mekanizmasının D vitamini eksikliği etkisi ile direkt olarak mı yoksa hipokalsemi üzerinden indirekt olarak mı olduğu kesin belli değildir.





Şekil 4. D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki (128)

Liu ve arkadaşları erişkinlerde kan şekeri kontrolü ve D vitamini düzeyine ilişkin yaptıkları çalışmalarında D vitamini düzeyindeki düşüklük ile T2DM arasında sabit bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuşlardır (129).

17 yıl süren Finlandiya çalışmasına göre D vitamini düzeyi en yüksek olan grupta T2DM'a yakalanma riski %40 azalmıştır. Çalışmaya katılan 4000'den fazla kişi arasında T2DM tanısı konulan 187 bireyde yaş, cinsiyet ya da mevsime bağlı olmaksızın D vitamini düzeyinin en düşük düzeylerde olduğu belirlenmiştir. Ataştırmacılar eğitim, sigara kullanımı, kilo, tansiyon kontrolü ve egzersiz farklılıklarını göz önüne alarak incelediklerinde, D vitamininin etkisi hafif azalmakla birlikte yine de anlamlı bulunmuştur.

Tüm bunların yanında D vitamini proinsülden insülin sentezini arttırmaktadır. Yine D vitamini PTH ile ilişkisinden anlaşılacağı üzere PTH da insülin sensitivitesi üzerine etkili olarak yorumlanabilir (130). İnsülin kullanan T2DM'lu hastaları inceleyen bir metaanalizde hastaların kullandıkları insülin ihtiyacının D vitamini supplementasyonu ile azaldığı belirtilmiştir (131).

## 2.B.4. Tip 2 Diyabet'de D Vitamini Tedavisi (131)

### 2.B.4.1. Pankreas $\beta$ Hücre Fonksiyonlarında Düzeltme

#### 2.B.4.1.1. Vitamin D'nin İnsülin Sekresyonuna Direkt Etkisi

- Pankreas  $\beta$  hücrelerinde spesifik vitamin D reseptörü bulunması.
- Pankreas  $\beta$  hücrelerinde 1-a-hidroksilaz enziminin ekspresyonu.
- Fonksiyonel vitamin D reseptörlerinden yoksun farelerde bozulmuş insülin sekresyon yanıtı. Vitamin D response elementin insanlarda insülin geni düzenleyici bölgesinde

bulunması. 1,25-OHD vitamini tarafından insan insülin geni transkripsiyonel aktivasyonu.

- D vitamini eksikliği in vitro ve in vivo sıçan pankreas  $\beta$  hücrelerinden glukoz aracılı insülin salınımını bozar. Hayvanlarda D vitamini suplementasyonu insülin salgılanmasını onarır.

#### **2.B.4.1.2. Vitamin D'nin İnsülin Sekresyonuna İndirekt Etkisi**

- D vitamini ekstrasellüler kalsiyumun normalleşmesine, hücre membranından kalsiyumun normal akışının ve yeterli iyonize kalsiyum havuzunu garantili olarak sağlamaya katkıda bulunur.
- Kalsiyum akışının ve iyonize kalsiyumun sitozolik bir kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin aracılığıyla pankreas  $\beta$  hücrelerinde düzenlenmesi.

#### **2.B.4.1.3. Kalsiyumun İnsülin Sekresyonuna Etkisi**

- Kalsiyum akışındaki değişikliklerin, kalsiyum-bağımlı bir süreci olan insülin salınımını üzerinde olumsuz etkileri olabilir.
- Sadece kalsiyum replasmanı D vitaminden yoksun sıçanlarda glukoz toleransını ve insülin sekresyonunu normale döndürür.
- Diyabetik olmayan insanlarda hipokalsemi, insülin salınımında bozulmayla ilişkilidir. Diyabetik hastalarda oral kalsiyum yüklemesi glukozla indüklenen insülin sekresyonunu artırır.
- 1,25-OHD vitaminine dirençli hastalarda eğer hipokalsemik olurlarsa anormal insülin sekresyonu olduğu görülmüştür.

#### **2.B.4.2. İnsülin Etkisinde İyileşme**

##### **2.B.4.2.1. Vitamin D'nin İnsülin Etkisi Üzerine Direkt Etkisi**

- 25-OHD vitamini düzeyi ve sarkopeni arasında ters ilişki.
- İskelet kasında vitamin D reseptörü olması.
- D vitamini insülin reseptörü ekspresyonunu uyarır ve in vitro glukoz taşınması için insülin duyarlılığını artırır.
- D vitamini doğrudan, iskelet kası ve yağ dokusunda yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinen bir transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör aktivatör reseptör- $\beta$ 'yi harekete geçirir.

### **2.B.4.2.2. Vitamin D'nin İnsülin Etkisi Üzerine İndirekt Etkisi**

- D vitamini, hücre membranı boyunca normal kalsiyum akışı ve yeterli iyonize kalsiyum havuzunu sağlayarak hücre dışı kalsiyumun normalleşmesine katkıda bulunur.

### **2.B.4.2.3. İnsülin Etkisine Kalsiyumun Etkisi**

- Kalsiyum, iskelet kası ve yağ dokusu gibi insüline yanıtı dokularda optimal insülin aracılı fonksiyonlar için çok dar sınırlarda iyonize kalsiyum olması insülin aracılı hücre içi süreçlerde gereklidir.
- İnsülinin primer hedef dokularında iyonize kalsiyumdaki değişiklikler insülin etkisindeki değişikliklere katkıda bulunur. Kalsiyum bağımlı bir süreç olan insülin reseptör fosforilasyonundaki hasarlar insülin sinyal transdüksiyonunda bozulmaya ve azalmış GLUT-4 aktivitesine neden olur.

### **2.B.4.3. Pankreas $\beta$ Hücre Fonksiyonlarında Düzeltme**

- İyonize kalsiyumdaki değişiklikler adiposit metabolizmasını ayarlar, şöyle ki de novo artmış lipogenez ile ve yağ birikimine neden olan insülin aracılı lipolizi suprese edememesi ile trigliserid birikimini destekler.
- Tip 2 DM'lu hastalar iskelet kası, adiposit ve karaciğerde defektlerle kendini gösteren bozulmuş hücrel kalsiyum homeostazı gösterirler.

### **2.B.4.4. Sistemik İnflamasyonda İyileşme**

#### **2.B.4.4.1. D Vitamininin Sitokinler Üzerine Etkisi**

- D vitamini, sitokin genlerinin promoter bölgesindeki, sitokin üretimi ve etkisine karışan nükleer transkripsiyon faktörleri ile etkileşimi olan vitamin D response element (VDR) ile etkileşir. D vitamini, insülin direncine katkısı olan proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin önemli bir düzenleyicisi olan nükleer faktör- $\kappa$  B aktivasyonunu bastırabilir.
- D vitamini, sitokin üretimini kalbindin (pankreas  $\beta$  hücreleri dahil pek çok dokuda bulunan sitozolik bir kalsiyum bağlayıcı protein) ekspresyonunu arttırarak engeller. Kalbindin'in sitozolik serbest kalsiyumda artıştan sonra sitokinle indüklenen apoptozise karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.

#### **2.B.4.4.2. Kalsiyumun Sitokinler Üzerine Etkisi**

- İyonize kalsiyumdaki değişiklikler sitokin aracılı apoptozise yol açabilir.

## 2.C. LEPTİN

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasidlik, 16kDa ağırlığında birpolipeptid olan ve ilk kez 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin; başlıca adipositlerden salgılanmakta olup, hem dolaşımında hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/ml arasında değişir (132). Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kütlesi ve beslenme durumuyla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir (133). Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir (134). Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir, gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeylerdedir. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir (135). Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı düzeylerinde düşüşe yol açar (136). Leptin düzeyleri açlık insülin düzeyleri ve ortalama kan basıncıyla da korelasyon gösterir. İnsülin leptin üretimini ve salgılanmasını artırır (137). Glitazonlar ve beta adrenerjik aktivasyon ise, leptin üretimini baskılar. Yine glukokortikoidler leptin ekspresyonunu uyarır (138). Leptin konsantrasyonu büyüme hormonu eksikliğinde artmış bulunurken, akromegalide düşmektedir (139). Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (140).

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. Leptin ilk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (141). Leptin farklılaşmış adipositler tarafından üretilir, ancak mide fundusu, iskelet kası, karaciğer ve plesantadan üretimi de gösterilmiştir (140). Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir (142). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Leptin reseptörleri sitokin klass I reseptör ailesine aittir ve tüm vücutta yaygın olarak bulunur (140). Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (143). Leptin reseptörlerinin kısa ve uzun formu vardır. Uzun form özellikle hipotalamusta baskındır, kısa form ise vücutta yaygın olarak bulunur. Kısa form leptinin periferik etkilerinden sorumludur (144). Kemirgenlerde leptin ve leptin reseptör gen mutasyonlarının ciddi obeziteye yol açtığı gözlenmesi üzerine aynı durumun insanlar için de geçerli olabileceği fikri ileri sürülmüştür. Ancak hem obez insanlarda hem de obez farelerde leptin yetersizliği değil, ama tam tersine hiperleptinemi gözlenmiştir. Bu klinik

duruma da, leptin rezistansı denilmiştir. Leptin rezistansında en belirgin defekt leptin reseptörü düzeyindedir. Reseptör ekspresyonu ya da proksimal sinyallemede santral bir defekt söz konusudur ve bu durum ciddi leptin rezistansına yol açar (144).

Leptinin temel etkisi yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmasıdır, bu etkilerini santral yolla gerçekleştirir. Nöropeptid Y (NPY) bu açıdan leptin için major hedeftir. Nöropeptid Y yiyecek alımı için bir stimülatördür. Leptin, hipotalamusun arkuat nükleusunda NPY sentezini inhibe eder (144). Leptin lipolizi uyarır. İnsülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü artırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır (145). Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak ve asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederek çizgili kasta yağ oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır. Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve beta oksidasyon artmış olur. Leptin insülin duyarlılığını arttırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller (146). Buna karşın, hiperleptinemi tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda gözlenen bir durumdur (147). Leptin kadın üreme organlarının olgunlaşmasını hızlandırır ve gebelik için de gerekli bir hormondur (148). Kronik hiperleptineminin kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi arttırması olduğu kabul edilmektedir (149). Leptin gen polimorfizmi obeziteden bağımsız olarak daha yüksek hipertansiyon insidansı ile birlikte (150). Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır (151). Leptinin vücut ağırlığının düzenlenmesi ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, leptin ile diyabet arasındaki olası ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. Tip 2 diyabette hiperinsülineminin vücut yağ kütesinden bağımsız olarak artmış leptin düzeyleri ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (152).

Taylor ve arkadaşları obezite sonucu oluşan artmış leptin düzeylerinin insülin sinyalizasyonu ile etkileştiğini, bunun da insülin direncine katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (153). Gerçekten, leptinin insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (154). Ek olarak, tip 2 DM hastalarında HbA1c yüzdesi ve leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (155).

## **2.D. ADİPONEKTİN**

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: Acrp 30, adipo Q, GBP 28.30 kDa ağırlığında olan ve 247 aminoasitten oluşan adiponektin, Tip 8 ve Tip 10 kollajen ve

kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (156). Esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma salınır. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup, bu alan metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur (157). Adiponektin bir N-terminal kollajen benzeri alan ve bir C-terminal globular alan içeren modüler yapıdadır (140). Adiponektin salgılandıktan sonra; kollajen I, III, V' e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz. Endotel adezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-Selektin ile olan ilişkilerini inhibe eder, inflamatuvar sitokinler (TNF  $\alpha$  gibi) ile ilişkiyi tetikler (158).

Adiponektinin 2 reseptörü tanımlanmıştır: Adipo R1 primer olarak iskelet kasında, Adipo R2 ise primer olarak hepatik dokularda bulunur (140). Adiponektin dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipoz proteindir. Adiponektin dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0,01' ini oluşturur ve plazma düzeyleri 5-30  $\mu\text{g/ml}$  arasında değişir (159). Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, beden kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı; plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (140, 160). Obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon vardır. Kilo verdikçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde plazma adiponektin konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (104). Adiponektin konsantrasyonlarının insülin direnci ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi durumlarında normalden düşük olduğu bildirilmiştir (140, 160). Plazmada hipoadiponekte mi derecesinin, adiposite derecesinden çok hiperinsülinemi ve insülin direnci derecesiyle yakından ilgili olduğu gösterilmiştir (159). Bu bulguyla uyumlu olarak obez ve diyabetik kişilerden alınan adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonu azalmıştır (159). Adiponektin verilmesi insülin duyarlılığını arttırarak obezite ile birlikte olan hiperglisemiye düzeltebilir (140). IGF-1 ve thiazolidinedionlar ile stimülasyon sonrası adiponektin gen transkripsiyonu ve sekresyonu artarken, TNF  $\alpha$  ve glukokortikoidlerin stimülasyonu sonrası azalır (159). Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve serbest yağ asitleri (SYA) düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta trigliserid üretimini azaltırken, yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını arttırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır (161). Adiponektin kas ve karaciğerde insülin duyarlılaştırıcı rol oynar (159). İnsülin duyarlaşmasının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan *invivo* çalışmada adiponektinin etkisinin en çok karaciğer üzerine olduğu gösterilmiştir (162). Bunun yanında bazı çalışmalar kasların da olaya katıldığını düşündürmüştür (163, 164). Örneğin; adiponektin verilmesi farelerde yüksek yağ ve yüksek karbonhidratın indüklediği obeziteyi önlemiştir. Buna plazma SYA'de (163) ve kas ve hepatik

trigliseridlerde bir azalma (164) eşlik etmiştir. Adiponektinin vücut ağırlığının azalması üzerine etkilerinin kasta artmış lipid oksidasyonu sonucu olduğu ileri sürülmüştür (163). Obezite ve tip 2 diyabette iskelet kası tirozin kinaz aktivitesinde azalma olmaktadır (165). Azalmış tirozin kinaz aktivitesinin insülin direnci gelişiminde erken ya da primer olay olduğu düşünülmektedir. Ayrıca düşük plazma adiponektin düzeylerinin, vücut yağ oranındaki değişikliklerden bağımsız olarak, insülin duyarlılığında azalışla birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Bu da düşük plazma adiponektin düzeylerinin insülin duyarlılığında azalmadan önce gerçekleştiğini göstermektedir (166). Adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusuna belirlenir. Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (167). Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (168). Adiponektinin hipertansiyon (HT) ile ilişkisi gösterilmiş ve hipertansif olan kişilerde normotansiflere göre daha düşük konsantrasyonda bulunmuştur. Tüm bireylerde plazma adiponektin düzeyleri ile diyastolik kan basıncı (DKB) ve sistolik kan basıncı (SKB) arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (169). Ancak yapılan tüm çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir. Mallamaci ve ark. nın çalışmasında erkeklerde anlamlı ilişki bulunmuşken, kadınlarda bulunamamıştır (170). Adiponektinin antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik özellikleri vardır. Artmış serum CRP düzeylerinin adiponektin seviyesi ile ters orantılı olması, adiponektin ve koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Adiponektinin endotelial hücrelere direkt etki göstererek antiaterojenik olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür (171). Düşük adiponektin düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkilidir. Yapılan prospektif bir çalışmada öncesinde bir KVH'ı olmayan ve yüksek adiponektin düzeyleri olan bireylerin, düşük ve orta düzeyde adiponektine sahip olan bireylere göre daha az kalp krizi riski taşıdığı tespit edilmiştir. Bu ilişkinin geleneksel KVH riskfaktörlerinden (DM, HT gibi) bağımsız bir risk faktörü olduğu, sadece kan lipid düzeyleri ile ilintili olduğu tespit edilmiştir (168). İnsülin adiponektin üretimini artırır. Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (172). Kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (172). Uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (173). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artırıcı glitazon türü ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (174). Tip 2 diyabette glimeprid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır (175). Metforminin ise

plazma adiponektin düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir (176). Bir ACE inhibitörü olan temokapril ve bir anjiotensin 2 reseptör antagonisti olan kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir (177).

Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar, bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi artırması suretiyledir. Leptinin etkilerine ters olarak; adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerinin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar (178). Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir.



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Isparta ve yakın yerleşim yerlerinden müracaat eden 65 yaş üstü gönüllüler ile yapıldı. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylandı ve her hasta çalışma öncesi izin formunu imzaladı ve gönüllü olarak çalışmaya alındı.

#### 3.1. Gönüllü Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Gönüllüler diyabet öyküsü ve ek hastalıkları açısından sorgulandı. Diyabet öyküsü olmayan kişilerden D vitamini tedavisi almayanlar çalışmaya alındı. Kansere, kronik böbrek yetmezliği, sistemik inflamatuvar hastalıkları olan ve karaciğer siroz hastaları çalışmaya alınmadı. Mevsimsel özellikler çalışmaya başlanırken dikkate alındı. Çalışma Nisan-Ağustos 2012 ayları arasında yapıldı. Toplamda 60 kişi çalışmaya alındı.

Çalışmaya katılan gönüllülerin antropometrik ölçümleri yapıldı. BKİ değerleri, vücut ağırlığı (kg) /boy (m)<sup>2</sup> formülünden hesaplandı. Bel çevresi ölçümü, kot kavsinin lateralinden, iliak kristaya uzanan dikey çizginin ortasından geçen çap, ekspiriumda iken ölçüldü (142). Gönüllülere oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT sırasında 0, 30 ve 120. dk kan şekeri ile insülin (beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci ölçümü için) bakıldı.

Gönüllülerin 25(OH)D düzeyine bakıldı. 25(OH)D 20 ng/mL üstünde saptanan 12 kişi kontrol grubu olarak alındı. 25(OH)D 20 ng/mL altında olan 48 kişiye 2 ay süreyle haftada bir 50.000İÜ D vit damla verildi. Her iki gruba da diyetle kalsiyum içeren gıdalar almaları ve diyetle olabildiğince şeker içeren gıdaları kısıtlamaları önerildi. Güneşten faydalanabildikleri kadarıyla gölgede vakit geçirmeleri önerildi. Başlangıç ve 2 ay sonrasında D vitamini normal olan grup ve D vitamini eksikliği olan gruba tekrar OGTT yapılarak 0, 30 ve 120. dk kan şekeri ile insülin (beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci ölçümü için) bakıldı. HOMA-IR, HOMA-B cell ile insülinogenik indeks (30. dakika) düzeyleri, ISI, CIR, QUICKI düzeyleri hesaplandı. Başlangıç ve 2 ay sonrasında PTH, HbA1c, kolesterol parametrelerine bakıldı. Çalışmaya alınan gönüllülerin adiponektin ve leptin ELİSA analizleri için kan örnekleri alındı.

### 3.2.1. Hasta Grupları

Çalışmaya katılan gönüllüler 2 gruba ayrıldı;

Grup 1=(Tedavi grubu): 25 OHD3 düzeyi 20 nin altında olup D vitamin tedavisi alan grup (n=48).

Grup 2=(Kontrol grubu): 25 OHD3 düzeyi 20 nin üstünde olup kontrol grubu olarak alınan grup (n=12).

## 3.2. Biyokimyasal Ölçümler

### 3. 2. 1. Kan Örneklerinde Yapılan Ölçümler

Hastalardan, en az sekiz saatlik gece boyu açlığı takiben periferik venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri 3500 devirde 6 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinde; açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c, insülin, PTH, 25(OH)D ölçüldü. Adiponektin ve leptin için serum örnekleri adiponektin ve leptin biyokimyasal kitleri ile çalışılncaya kadar -80 °C' de saklandı.

AKŞ bir biyokimya otoanalizatörü (Olympus AU2700, Japan) kullanılarak ve fotometrik ölçüm yöntemi ile ölçüldü. Hemoglobin A1c, high performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile Primuscorporation, PDQ, USA cihazı kullanılarak ölçüldü.

- Adiponektin düzeylerinin ölçümü: Dondurulmuş plazma örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra serum adiponektin düzeyleri bir ticari kit (Assaypro Assay Max Human Adiponectin ELISA Kit. USA) ve okuma cihazı (Oganon Teknika Microwell system Reader 530, Austria) kullanılarak enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile saptandı.

- Leptin düzeylerinin ölçümü: Dondurulmuş plazma örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra serum leptin düzeyleri bir ticari kit (Assaypro Assay Max Human Leptin ELISA Kit) ve okuma cihazı (Oganon Teknika Microwell system Reader 530, Austria) kullanılarak ELISA yöntemi ile saptandı.

- İnsülin düzeylerinin ölçümü: Serum insülin düzeyleri bir ticari kit (Immulate 2000 System INS Kit) kullanılarak Siemens Immulate 2000 (Japan) cihazında çalışıldı.

## 3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma; kategorik değişkenler adet ve % olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Simirnov testi ile

incelendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin D-vitamin gruplarına göre karşılaştırılmasında t grup karşılaştırma testi, göstermeyenlerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin 2 aylık zaman içindeki değişimlerinin incelenmesinde t eşleme testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi.

Başlangıç ve 2.aydaki yapılan ölçümlerden çıkarılarak elde edilen farklar üzerinde D vitamin tedavisinin etkisini değerlendirmeye yönelik çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı. Çok değişkeni analizde yaş, cinsiyet, BKİ, bel çevresi, D vitamin tedavisi alıp almadıkları dikkate alındı.

Önemlilik seviyesi olarak %5 den küçük olup olmadığına göre değerlendirildi.

## 4. SONUÇLAR

### 4.1. Gönüllülerin Demografik Özellikleri

Çalışmaya toplam 60 kişi alındı. Çalışmaya katılan gönüllülerin 31'i kadın, 29'u erkekti. Çalışmaya katılan gönüllülerin yaş, boy ve cinsiyet özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir. Tablo 2 de vitamin D tedavisinin glukoz metabolizması, lipid profili, vücut ağırlığı, adiponektin ve leptin parametreleri üzerine etkisi gösterilmiştir. Tablo 3 te bazal 25(OH)D konsantrasyonunun tüm bazal parametreler ile korelasyonu gösterilmiştir.

Gönüllülerin verilerinin normal dağılımına bakıldığında başlangıçta Glukoz 0.dakika, İnsülin 0.dakika, HOMA-IR, HOMA- $\beta$ ; 2.ayda bakılan verilerde Trigliserit, İnsülin 0.dakika, İnsülin 30.dakika, HOMA-IR, HOMA- $\beta$ , Leptin, Leptin/Adiponektin oranı normal dağılım göstermiyordu. Normal dağılım gösterenlerde t-testi kullanıldı, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 1. Grupların başlangıçtaki demografik özellikleri.

	Tedavi grubu(n=48)	Kontrol grubu(n=12)	P
<b>Yaş(yıl)</b>	74,1 $\pm$ 0,9	70,8 $\pm$ 1,2	<b>0,037</b>
<b>Cinsiyet(E/K)</b>	20/28	9/3	<b>0,003</b>
<b>Boy (cm)</b>	153,4 $\pm$ 1,2	162,6 $\pm$ 2,8	<b>0,002</b>

Tablo 1 de tedavi ve kontrol grubunun başlangıçtaki demografik özellikleri değerlendirildi. Tedavi grubu kontrol grubundan daha yaşlıydı (p<0,05). Kontrol grubunda erkek cinsiyet daha fazlaydı (p<0,05). Kontrol grubunun boyu tedavi grubuna göre daha uzundu (p<0,05).

#### **4.2. Grupların 0. ve 2. Ay Özellikleri**

Tablo 2 de tedavi grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametreleri t-eşleme testi ile değerlendirildiğinde 25(OH)D konsantrasyonu anlamlı derecede yükselmişti. İstenen değere ulaşılmıştı. PTH da anlamlı derecede düşüş oldu. OGTT de 2.saat glukoz ölçümünde anlamlı düşüş oldu. İnsülin 0.dakika ve insülin 30.dakikada anlamlı yükselme mevcuttu. İnsülin direnci parametrelerinden HOMA-IR de anlamlı yükselme mevcuttu, QUICKI de anlamlı azalma mevcuttu. HOMA- $\beta$ , insülinogenik indeks, ve CIR ölçümlerinde anlamlı yükselme mevcuttu.

Kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümleri t-eşleme testi ile değerlendirildi. Glukoz 120.dakika ölçümde anlamlı düşüş mevcuttu. HDL kolesterolde ise anlamlı bir düşüş vardı.

Tedavi grubu ve kontrol grubunun 2.aydaki ölçümleri karşılaştırıldığında tedavi grubunda 25(OH)D konsantrasyonu anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 2. D vitamini tedavisinin antropometrik ölçümler, glukoz metabolizması, lipid profili, adipnektin ve leptin üzerine etkisi.

	<b>Tedavi Grubu (0.ay) (n=48)</b>	<b>Tedavi grubu (2.ay) (n=48)</b>	<b>Kontrol Grubu (0.ay) (n=12)</b>	<b>Kontrol Grubu (2.ay) (n=12)</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>
<b>Ağırlık (Kg)</b>	73,0±2,0	72,5±2,0	75,1±4,0	75,7±3,8	0,638	0,294	0,658	0,468
<b>BKİ (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,1±0,8	30,9±0,8	29,0±1,9	29,2±1,9	0,284	0,301	0,679	0,384
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	103,2±1,7	101,7±1,7	102,3±3,4	102,4±3,3	0,794	0,056	0,937	0,855
<b>Dvit25-OHD<sub>3</sub> (ng/ml)</b>	9,9±0,6	38,3±1,7	33,2±4,3	28,6±5,5	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,541	<b>0,031</b>
<b>PTH (pg/mL)</b>	72,3±5,9	48,3±3,0	53,1±4,3	53,5±6,6	<b>0,011</b>	<b>0,000</b>	0,943	0,452
<b>Glu0 (mg/dL)</b>	98,7±2,9	93,8±2,3	93,8±5,5	96,3±2,9	0,442	0,061	0,418	0,604
<b>Glu30 (mg/dL)</b>	170,2±4,4	165,1±4,4	164,3±12,4	172,67±15,017	0,580	0,252	0,252	0,510
<b>Glu120 (mg/dL)</b>	148,8±7,4	130,2±6,2	150,6±16,2	110,17±7,773	0,913	<b>0,004</b>	<b>0,010</b>	0,129
<b>İnsülin0 (µU/mL)</b>	4,6±0,8	6,8±1,1	3,7±1,5	4,2±1,1	0,571	<b>0,013</b>	0,630	0,234
<b>İnsülin30 (µU/mL)</b>	27,0±3,0	37,3±4,0	24,8±5,4	34,0±9,6	0,734	<b>0,007</b>	0,086	0,718
<b>İnsülin120 (µU/mL)</b>	38,6±5,1	42,0±5,0	36,0±7,6	27,2±4,7	0,815	0,536	0,181	0,156
<b>HbA1c (%)</b>	5,7±0,1	5,7±0,1	5,6±0,1	5,5±0,1	0,459	0,056	0,430	0,297
<b>HOMA-IR</b>	1,2±0,2	1,7±0,3	0,9±0,4	1,0±0,3	0,489	<b>0,036</b>	0,519	0,273
<b>HOMA-β</b>	16,5±2,6	24,9±3,7	14,0±5,4	15,0±3,6	0,667	<b>0,006</b>	0,785	0,198
<b>QUICKI</b>	0,41±0,0	0,39±0,01	0,43±0,0	0,41±0,01	0,478	<b>0,007</b>	0,167	0,371
<b>İnsülinogenik indeks</b>	0,31±0,04	0,45±0,05	0,41±0,13	0,49±0,18	0,354	<b>0,007</b>	0,138	0,757
<b>ISI</b>	14,4±1,3	11,9±1,3	13,9±1,9	14,6±2,6	0,848	0,071	0,681	0,343
<b>CIR</b>	0,102±0,011	0,14±0,02	0,117±0,035	0,14±0,05	0,601	<b>0,004</b>	0,228	0,835
<b>LDL Kolesterol (nmol/L)</b>	126,1±5,1	120,6±4,2	109,0±14,5	117,9±7,0	0,174	0,208	0,528	0,767
<b>T. Kolesterol (nmol/L)</b>	195,0±6,5	192,6±5,8	201,3±14,9	185,9±11,4	0,675	0,653	0,109	0,607
<b>Trigliserid (nmol/L)</b>	125,0±7,6	135,5±12,2	176,7±37,7	142,6±19,0	0,203	0,215	0,245	0,788
<b>HDL Kolesterol (nmol/L)</b>	47,9±2,7	44,6±1,3	44,4±3,8	39,5±3,1	0,543	0,211	<b>0,020</b>	0,100
<b>Leptin (ng/ml)</b>	25,7±3,0	22,8±3,3	18,679600±6,4528744	17,1±6,2	0,304	0,135	0,735	0,437
<b>Adiponektin (ng/ml)</b>	19421,4±929,8	21017,5±1044,4	18334,17±1965,966	17497,5±2057,4	0,607	0,097	0,765	0,136
<b>Leptin/adiponektin indeks</b>	1,9±0,4	1,3±0,2	1,3±0,5	1,3±0,5	0,500	0,151	0,976	0,955

Tablo 2. Sonuçlar ortalama±Standart Hata olarak verildi.P1: Tedavi öncesi tedavi grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması (T-test ve normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U-test). P2:Tedavi grubunun tedavi öncesi ve tedaviden sonra karşılaştırılması (paired simple t-test). P3: Kontrol grubunun bazal ve 2 ay sonra karşılaştırılması (paired simple t-test). P4: Tedavi grubu ve kontrol grubunun 2.aydaki karşılaştırılması (T-test ve normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U-test). **BKİ**: Beden kitle indeksi, **PTH**: Paratiroid hormonu, **Glu0**: 0. Dakika kan glikoz seviyesi, **Glu30**: 30. Dakika kan glikoz seviyesi, **Glu120**: 120. Dakika kan glikoz seviyesi, **İnsülin0**: 0. Dakika kan insülin seviyesi, **İnsülin30**: 30. Dakika kan insülin seviyesi, **İnsülin120**: 120. Dakika kan insülin seviyesi, **HOMA-IR**: 0. Dakika insülin direncinin hemostatik yöntemle değerlendirilmesi, **HOMA-β**: 0. Dakika β-hücre değerlendirme modeli, **ISI**: insülin sensitive indeksi, **CIR**: düzeltilmiş inkremental insülin cevabı, **QUICKI**: Quantitative insulin sensitivity check index.

### 4.3. Tüm Hastalara Ait Bazal Verilerin Birbirleri ile Olan Korelasyonları

25(OH)D düzeyi ile; trigliserit ( $r=0,487$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. 25(OH)D ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Boy ile; ISI ( $r=0,337$ ,  $p<0,05$ ) ile anlamlı pozitif; BKİ ( $r=-0,411$ ,  $p=0,001$ ), glukoz 0.dakika ( $r=-0,397$ ,  $p=0,002$ ), HDL kolesterol ( $r=-0,261$ ,  $p<0,05$ ), leptin ( $r=-0,591$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

BKİ ile; bel çevresi ( $r=0,793$ ,  $p=0,00$ ), glukoz 0.dakika ( $r=0,515$ ,  $p=0,00$ ), insülin 0.dakika ( $r=0,403$ ,  $p=0,001$ ), HbA1c ( $r=0,416$ ,  $p=0,001$ ), HOMA-IR ( $r=0,435$ ,  $p=0,001$ ), HOMA-β ( $r=0,364$ ,  $p<0,01$ ), leptin ( $r=0,645$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Bel çevresi ile; glukoz 0.dakika ( $r=0,318$ ,  $p<0,05$ ), insülin 0.dakika ( $r=0,355$ ,  $p<0,05$ ), HbA1c ( $r=0,431$ ,  $p=0,001$ ), trigliserit ( $r=0,283$ ,  $p<0,05$ ), HOMA-IR ( $r=0,361$ ,  $p<0,01$ ), HOMA-β ( $r=0,332$ ,  $p<0,01$ ), leptin ( $r=0,489$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı pozitif; QUICKI ( $r=-0,358$ ,  $p<0,05$ ), ISI ( $r=-0,291$ ,  $p<0,05$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

Glukoz 0.dakika ile; HbA1c ( $r=0,402$ ,  $p=0,001$ ), HOMA-IR ( $r=0,307$ ,  $p<0,05$ ), leptin ( $r=0,416$ ,  $p<0,01$ ) arasında anlamlı pozitif; QUICKI ( $r=-0,512$ ,  $p=0,00$ ), ISI arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

İnsülin 0.dakika ile; trigliserit ( $r=0,260$ ,  $p<0,05$ ), HOMA-IR ( $r=0,985$ ,  $p=0,00$ ), HOMA-β ( $r=0,987$ ,  $p=0,00$ ), CIR ( $r=0,382$ ,  $p<0,05$ ), leptin ( $r=0,402$ ,  $p=0,001$ ) arasında anlamlı pozitif; QUICKI ( $r=-0,819$ ,  $p=0,00$ ), ISI ( $r=-0,520$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

HbA1c ile; leptin ( $r=0,318$ ,  $p<0,05$ ) arasında anlamlı pozitif; CIR ( $r=-0,290$ ,  $p<0,05$ ) anlamlı negatif korelasyon bulundu.

Trigliserit ile; HOMA- $\beta$  ( $r=0,270$ ,  $p<0,05$ ), leptin ( $r=0,309$ ,  $p<0,05$ ) arasında anlamlı pozitif; adiponektin ( $r=-0,265$ ,  $p<0,05$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

LDL kolesterol ile; HDL kolesterol ( $r=0,286$ ,  $p<0,05$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

HDL kolesterol ile; leptin ( $r=0,275$ ,  $p<0,05$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

HOMA-IRölçümü ile; HOMA- $\beta$  ( $r=0,947$ ,  $p=0,00$ ), CIR ( $r=0,346$ ,  $p<0,05$ ), leptin ( $r=0,443$ ,  $p=0,00$ ), leptin/adiponektin oranı ( $r=0,206$ ,  $p<0,05$ ) arasında anlamlı pozitif; QUICKI ( $r=-0,846$ ,  $p=0,00$ ), ISI ( $r=-0,551$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

HOMA- $\beta$  ölçümü ile; CIR ( $r=0,413$ ,  $p<0,01$ ), leptin ( $r=0,352$ ,  $p<0,01$ ) arasında anlamlı pozitif; QUICKI ( $r=-0,774$ ,  $p=0,00$ ), ISI ( $r=-0,476$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

QUICKI ölçümü ile; ISI ( $r=0,721$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı pozitif; CIR ( $r=-0,275$ ,  $p<0,05$ ), leptin ( $r=-0,436$ ,  $p<0,01$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

ISI ölçümü ile; insülinogenik indeks ( $r=-0,353$ ,  $p<0,01$ ), CIR ( $r=-0,426$ ,  $p<0,01$ ), leptin ( $r=-0,529$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

İnsülinogenik indeks ile; CIR ( $r=0,928$ ,  $p=0,00$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Leptin ile; leptin/adiponektin oranı ( $r=0,368$ ,  $p<0,01$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 3. Başlangıçta ölçülen 25(OH)F konsantrasyonunun bütün başlangıç parametreleri ile korelasyonu (n=60)

	25(OH D)	Boy	BKİ	Bel Çevresi	Glu0	İnsülin0	HbA1c	PTH	Trigliserit	LDL kolesterol	HDL kolesterol	HOMA IR	HOMA-β	QUICKI	ISI	İnsülinogenik indeks	CIR	Adiponektin	Leptin
Boy	p>0,05 r=0,207																		
BKİ	p>0,05 r=0,080	<b>p=0,001</b> <b>r=-0,411</b>																	
Bel Çevresi	p>0,05 r=0,066	p>0,05 r=-0,089	<b>p=0,00</b> <b>r=0,793</b>																
Glu0	p>0,05 r=0,089	<b>p=0,002</b> <b>r=-0,397</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=0,515</b>	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,318</b>															
İnsülin0	p>0,05 r=0,099	p>0,05 r=-0,110	<b>p=0,001</b> <b>r=0,403</b>	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,355</b>	p>0,05 r=0,171														
HbA1c	p>0,05 r=0,073	p>0,05 r=-0,167	<b>p=0,001</b> <b>r=0,416</b>	<b>p=0,001</b> <b>r=0,431</b>	<b>p=0,001</b> <b>r=0,402</b>	p>0,05 r=0,101													
PTH	p>0,05 r=-0,242	p>0,05 r=-0,243	p>0,05 r=0,057	p>0,05 r=-0,087	p>0,05 r=0,108	p>0,05 r=-0,051	p>0,05 r=-0,011												
Trigliserit	<b>p=0,00</b> <b>r=0,487</b>	p>0,05 r=-0,190	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=0,344</b>	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,283</b>	p>0,05 r=0,100	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,260</b>	p>0,05 r=0,212	p>0,05 r=-0,079											
LDL kolesterol	p>0,05 r=-0,159	p>0,05 r=-0,232	p>0,05 r=0,061	p>0,05 r=0,148	p>0,05 r=0,149	p>0,05 r=-0,117	p>0,05 r=0,103	p>0,05 r=-0,058	p>0,05 r=0,247										
HDL kolesterol	p>0,05 <b>r=0,603</b>	<b>p&lt;0,05</b> r=-0,261	p>0,05 r=0,00	p>0,05 r=0,021	p>0,05 r=0,061	p>0,05 r=-0,123	p>0,05 r=0,088	p>0,05 r=-0,086	p>0,05 r=-0,082	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,286</b>									
HOMA-IR	p>0,05 r=0,083	p>0,05 r=-0,168	<b>p=0,001</b> <b>r=0,435</b>	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=0,361</b>	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,307</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=0,985</b>	p>0,05 r=0,138	p>0,05 r=-0,043	p>0,05 r=0,236	p>0,05 r=-0,100	p>0,05 r=0,117								
HOMA-β	p>0,05 r=0,114	p>0,05 r=-0,058	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=0,364</b>	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=0,332</b>	p>0,05 r=0,051	<b>p=0,00</b> <b>r=0,987</b>	p>0,05 r=0,059	p>0,05 r=-0,069	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,270</b>	p>0,05 r=-0,126	p>0,05 r=-0,121	<b>p=0,00</b> <b>r=0,947</b>							
QUICKI	p>0,05 r=-0,123	p>0,05 r=0,214	<b>p=0,00</b> <b>r=-0,515</b>	<b>p&lt;0,05</b> r=- <b>0,358</b>	<b>p=0,00</b> r=- <b>0,512</b>	<b>p=0,00</b> r=- <b>0,819</b>	p>0,05 r=-0,180	p>0,05 r=-0,112	p>0,05 r=-0,221	p>0,05 r=0,011	p>0,05 r=0,042	<b>p=0,00</b> r=- <b>0,846</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=-0,774</b>						
ISI	p>0,05 r=-0,114	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,337</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=-0,524</b>	<b>p&lt;0,05</b> r=- <b>0,291</b>	<b>p=0,00</b> r=- <b>0,485</b>	<b>p=0,00</b> r=- <b>0,520</b>	p>0,05 r=-0,184	p>0,05 r=-0,184	p>0,05 r=-0,148	p>0,05 r=-0,018	p>0,05 r=0,042	<b>p=0,00</b> r=- <b>0,551</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=-0,476</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=0,721</b>					
İnsülinogenik indeks	p>0,05 r=0,101	p>0,05 r=-0,015	p>0,05 r=0,226	p>0,05 r=0,197	p>0,05 r=-0,126	p>0,05 r=0,195	p>0,05 r=-0,240	p>0,05 r=-0,095	p>0,05 r=0,225	p>0,05 r=0,023	p>0,05 r=-0,023	p>0,05 r=0,148	p>0,05 r=0,227	p>0,05 r=-0,128	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=-0,353</b>				
CIR	p>0,05 r=0,079	p>0,05 r=-0,068	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,274</b>	p>0,05 r=0,188	p>0,05 r=-0,051	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,382</b>	<b>p&lt;0,05</b> r=- <b>0,290</b>	p>0,05 r=-0,163	p>0,05 r=0,206	p>0,05 r=-0,017	p>0,05 r=-0,045	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,346</b>	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=0,413</b>	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=-0,275</b>	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=-0,426</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=0,928</b>			
Adiponektin	p>0,05 r=-0,057	p>0,05 r=-0,030	p>0,05 r=-0,089	p>0,05 r=-0,082	p>0,05 r=-0,175	p>0,05 r=-0,072	p>0,05 r=-0,249	p>0,05 r=-0,093	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=-0,265</b>	p>0,05 r=-0,124	p>0,05 r=0,251	p>0,05 r=-0,099	p>0,05 r=-0,031	p>0,05 r=0,099	p>0,05 r=0,164	p>0,05 r=-0,043	p>0,05 r=0,045		
Leptin	p>0,05 r=0,036	<b>p=0,00</b> <b>r=-0,591</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=0,645</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=0,489</b>	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=0,416</b>	<b>p=0,001</b> <b>r=0,402</b>	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,318</b>	p>0,05 r=0,020	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,309</b>	p>0,05 r=0,136	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,275</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=0,443</b>	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=0,352</b>	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=-0,436</b>	<b>p=0,00</b> <b>r=-0,529</b>	p>0,05 r=0,225	p>0,05 r=0,250	p>0,05 r=-0,075	
Leptin/ Adiponektin İndeksi	p>0,05 r=-0,010	p>0,05 r=-0,179	p>0,05 r=0,220	p>0,05 r=0,081	p>0,05 r=0,154	p>0,05 r=0,188	p>0,05 r=0,107	p>0,05 r=0,132	p>0,05 r=0,101	p>0,05 r=-0,067	p>0,05 r=0,061	<b>p&lt;0,05</b> <b>r=0,206</b>	p>0,05 r=0,163	p>0,05 r=-0,176	p>0,05 r=-0,129	p>0,05 r=-0,013	p>0,05 r=-0,030	p>0,05 r=-0,030	<b>p&lt;0,01</b> <b>r=0,368</b>



#### 4.4. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Yaş, cinsiyet, boy, BKİ, bel çevresi parametreleri dikkate alınarak ölçümlerin farkları üzerinde D vitamini tedavisinin etkisini incelemek üzere yapılan çok değişkenli regresyon analiz sonuçları aşağıda verilmiştir. D vitamini tedavisinin etkisini gösteren regresyon katsayıları ve p değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

HOMA-IR nin 2 ay içindeki değişiminde yaşın etkili olduğu görüldü. Kontrol grubunda başlangıca göre HOMA-IR de düşüş varken, tedavi grubunda ise yükselme mevcuttu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değil. Tekrarlanan ölçümlü varyans analizle değerlendirildiğinde yaş ilerledikçe HOMA-IR deki fark azalmış. Çoklu regresyon analizinde en çok yaş etkiliydi. Yaşı genç olanlarda direnç artışı daha büyükken, yaşı ileri olanlarda direnç artışı yaşla orantılı daha az gerçekleşiyor. Direnç artışı D vitamin tedavi grubunda daha fazla olma eğiliminde fakat p değeri anlamlı değil.

Fark HOMA-IR=7,142 - **0,091.yaş** + 0,107.BKİ + 0,174. Bel çevresi - 0,007.Cinsiyet + 0,176.D vitamin grup. (yaş, p=0,010, D vitamin grup, p=0,147)

Glukoz 0.dakika; Glukoz değerindeki düşüş boyla orantılı azalıyor. Kadın cinsiyetteki glukoz düşüşü daha belirgin saptandı. D vitamin tedavisi almış olmak glukozdaki düşüşü etkilemiyor.

Fark Glukoz 0.dakika= - 185,435 + **1,296.boy** - **12,991.cinsiyet** + 0,088.yaş - 0,157.BKİ - 0,109.bel çevresi + 0,007.D vitamin grup.

\*(boy, cinsiyet, p=0,001, D vitamin grup, p=0,959)

İnsülin 0.dakika; İnsülindeki artış yaşla orantılı azalıyor. D vitamin tedavisi almış olmak insülin sekresyonunda 0. ve 2.ay arasındaki artışta istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da etkili bulundu.

Fark İnsülin 0.dakika= 25,895 - **0,327.yaş** - 0,016.cinsiyet + 0,147.BKİ + 0,200.bel çevresi + 0,212.D vitamin grup - 0,059.boy.

\*(yaş, p=0,005, D vitamin grup, p=0,093).

HOMA-β: HOMA-β daki artış yaşla orantılı azalıyor. D vitamin tedavisi almış olmak HOMA-β daki artış D vitamin tedavisi alanlarda daha fazla saptandı (p=0,056).

Fark HOMA-β= 82,552 - **1,030.yaş** - 0,028.cinsiyet + 0,160.BKİ + 0,207.bel çevresi + 0,242.D vitamin grup - 0,108.boy.

\*(yaş, p=0,009, D vitamin grup, p=0,056)

QUICKI değerinde; azalma zamanla diğer faktörlerle birlikte azalmada anlamlı değişiklik saptanmadı. D vitamin tedavisi almış olmak QUICKI deki azalmayı etkilemiyor.

Fark QUICKI= -0,079-0,005.cinsiyet - 0,009.D vitamin grup + 0,000.boy + 0,001.yaş + 0,003.BKİ - 0,002.bel çevresi.

\*(D vitamin grup, p=0,628).

İnsülinogenik indeks değerinde; artış parametrelerle açıklanamadı. D vitamin tedavisi alanlardaki artış anlamlı değildi.

Fark insülinogenik indeks= - 2,404 - 0,125.cinsiyet + 0,132.D vitamin grup + 0,014.boy + 0,002.yaş - 0,001.BKİ + 0,003.bel çevresi.

\*(D vitamin grup, p=0,244).

ISI değerinde; azalma parametrelerle açıklanamadı. Bel çevresindeki azalma ISI daki azalmayla ilişkili bulundu.

Fark ISI= 29,275 + 1,189.cinsiyet - 4,453.D vitamin grup - 0,060.boy + 0,045.yaş + 0,643.BKİ - 0,417.bel çevresi.

\*(D vitamin grup, p=0,164)

CIR değerinde; azalma parametrelerle açıklanamadı. D vitamin tedavisi almış olmak CIR değerindeki artışı etkilemiyor.

Fark CIR =-0,512-0,022.cinsiyet+0,047.D vitamin grup+0,003.boy+0,000.yaş-0,004.BKİ+0,003.bel çevresi

\*(D vitamin grup, p=0,158)

Leptin değerinde; azalma parametrelerle değişiklik göstermiyordu. D vitamin tedavisi leptin değerindeki azalmayı etkilemiyordu.

Fark Leptin= 17,970 + 8,072.cinsiyet + 0,027.D vitamin grup - 0,164.boy - 0,140.yaş + 0,132.BKİ - 0,10.bel çevresi.

\*(D vitamin grup, p=0,996).

Adiponektin değerindeki; azalma bel çevresindeki artış ile orantılıydı. D vitamin tedavisiyle adiponektindeki artış anlamlı değildi.

Fark Adiponektin= 19391,700 - **177,439.bel çevresi** + 0,142.cinsiyet + 0,146.D vitamin grup + 0,112.boy + 0,054.yaş + 0,127.BKİ

\*(Bel çevresi, p=0,028, D vitamin grup, p=0,249)

Leptin/Adiponektin oranında; azalma parametrelerle açıklanamadı. Leptin/Adiponektin oranındaki azalma bel çevresindeki artışla ilişkili bulundu, D vitamin tedavisi ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Fark Leptin/Adiponektin oranı= 7,662+0,332.cinsiyet - 0,666.D vitamin grup - 0,068.boy - 0,059.yaş - 0,167.BKİ + 0,115.bel çevresi.

\*(D vitamin grup, p=0,488).

LDL kolesterol değerindeki; azalma parametrelerle açıklanamadı. Bel çevresinde azalma ve BKİ deki artışla ilişkili bulundu.

Fark LDL kolesterol= -84,656 + 2,778.cinsiyet - 10,554.D vitamin grup + 0,896.boy + 0,013.yaş + 3,261.BKİ - 1,491.bel çevresi.

\*(D vitamin grup, p=0,395).

Trigliserit değerindeki; artış ile D vitamin tedavisi alımıyla ilişkili bulundu. Diğer parametrelerle ilişki saptanmadı.

Fark Trigliserit= -34,160 + **44,712.D vitamin grup** - 0,035.cinsiyet + boy.0,00 - 0,060.yaş - 0,004.BKİ - 0,047.bel çevresi.

\*(D vitamin grup, **p=0,044**).

HDL kolesterolde; azalma parametrelerle ilişki bulunmadı.

Fark HDL kolesterol= -85,960 + 0,302.cinsiyet + 1,989.D vitamin grup + 0,429.boy + 0,387.yaş + 1,385.BKİ - 0,556.bel çevresi.

\*(D vitamin grup, p=0,746).

Tablo 4. Çok değişkenli analizde D vitamini tedavisinin etkisi.

	0.ve 2.ay ortalama±SH	Regresyon katsayısı	P
ΔHOMA-IR	1,1±1,3 1,6±1,8	+0,176	0,147
ΔGlukoz 0.dakika	97,8±19,5 94,3±14,6	+0,007	0,959
Δİnsülin 0.dakika	4,4±5,1 6,3±6,9	+0,212	<b>0,093</b>
ΔHOMA-β	12,5±18,0 19,4±23,7	+0,242	<b>0,056</b>
ΔQUICKI	0,42±0,056 0,40±0,057	-0,009	0,628
Δİnsülinogenik indeks	0,033±0,3 0,457±0,4	+0,132	0,244
ΔISI	14,3±8,4 12,5±8,7	-4,453	0,164
ΔCIR	0,11±0,1 0,14±0,1	+0,047	0,158
ΔLeptin	24,3±21,1 21,6±22,5	+0,027	0,996
ΔAdiponektin	19203,9±6473,0 20313,5±7293,4	+0,146	0,249
ΔLeptin/Adiponektin oranı	1,8±2,8 1,3±1,5	-0,666	0,488
ΔLDL kolesterol	122,7±38,7 120,1±28,0	-10,554	0,395
ΔTrigliserit	135,3±76,1 136,9±80,4	+44,712	<b>0,044</b>
ΔHDL kolesterol	47,2±17,7 43,6±9,6	+1,989	0,746

Çok değişkenli analizde yaş,cinsiyet, boy, bel çevresi, BKİ dikkate alındı.

## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışma ile 65 yaş üstü gönüllülerde D vitamininin insülin sekresyonu ve insülin direncine ve yağ dokudan salgılanan adiponektin ve leptin değerlerine etkisini göstermeye çalıştık. D vitamininin insülin sekresyonu ve direnci, metabolik sendrom parametrelerine etkisi birçok çalışmada bakılmış. D vitamininin çoğu çalışmada bu parametreler üzerine olumlu etkisi gösterilmiş. Biz de çalışmamızda D vitamini tedavisinin metabolik sendrom parametreleri ve insülin direncine olumlu etkisini göstermeye çalıştık. Çalışmamızın diğer çalışmalardan üstünlüğü 65 yaş üstü gönüllülerde bakılmış olması ve adipokininlerden olan adiponektin ve leptin parametrelerin, tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerin kontrol grubuyla birlikte değerlendirilmiş olmasıdır.

Adipoz dokudan salgılanan sitokinlerden olan leptin ve adiponektin son yıllarda tanımlanmıştır. Ancak birçok işlevleri yakın zamanda anlaşılabilmiştir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar adiponektinin; insülin direnci, inflamasyon, aterogenez ve lipid metabolizmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (179, 180, 181). Leptinin ise; iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi, kan basıncı regülasyonu, angiogenez, hematopoez, insülin direnci ve lipid metabolizmasında önemli görevleri olduğu saptanmıştır (182, 183, 184, 185). Çalışmanın sonucunda 25(OH)D konsantrasyonu ile 65 yaş üstü hastalarda insülin direnci, sekresyonu, adiponektin ve leptin değerlerinde anlamlı korelasyon saptanmazken tedaviyle bu parametrelerde 2 ay sonrasında anlamlı değişiklikler saptadık. D vitamini tedavisiyle BKİ ve vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik yoktu. İnsülin direncinde kontrol grubuna göre tedavi alan grupta anlamlı bir artış saptadık. Kolesterol parametrelerinde anlamlı bir değişiklik yoktu. Fakat kontrol grubunda HDL kolesterolde anlamlı bir düşüş olmuştu. Adiponektin değerinde D vitamin tedavisiyle artış varken leptinde ise azalma mevcuttu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

### 5.1. Gözlemsel Çalışmalar:

Genel olarak gözlemsel çalışmalarda daha yüksek 25(OH)D konsantrasyonlarının ve daha fazla vitamin D alımının tip 2 diyabet riskinde azalma ilişkili bulunmuş. Fakat randomize çalışmalarda vitamin D tedavisi tip 2 diyabet riskinde azalma ile ilişkili bulunmamış. Bu farklı sonuçların bulunmasında birkaç

faktörle açıklanabilir, gözlemsel çalışmalarda residual confounding bulunması, randomize çalışmalarda yetersiz dozda tedavi verilmesi olabilir.Şu an hala düşük 25(OH)D konsantrasyonunun artmış tip 2 diyabet riskiyle ilişkili olup olmadığı belirsiz. Düşük plazma 25(OH)D konsantrasyonunun artmış tip 2 diyabet riskiyle ilişkili olup olmadığı bir metaanalizde değerlendirilmiş. 9841 beyaz popülasyonda kişi çalışmaya alınmış ve 29 yıl takip edilmiş. Düşük vitamin D konsantrasyonunun tip 2 diyabet ile ilişkisi ispatlanmış (234).

### **5.1.1. Antropometrik Ölçümler, İnsülin direnci, Lipid profili;**

Güney Amerika'da sağlıklı çocuklar arasında düşük vitamin D konsantrasyonları araştırılmış. Vitamin D eksikliğinin prevalansı San Antonia de Los Cobres ve Buones Aires'li erkek çocuklar arasında karşılaştırılmış. Vitamin D serum konsantrasyonları ile yaş, cinsiyet ve diyabet risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş. 129 ve 116 erkek çocuğun antropometrik ölçümleri ve serum glukoz, lipid, insülin, 25(OH)D konsantrasyonları Mayıs 2010 ve Mayıs 2011 arasında ölçülmüş. Lineer regresyon modellerinde 25(OH)D konsantrasyonu ile glukoz ( $p=0,01$ ) ve HOMA-IR ( $p=0,02$ ) düzeyleri arasında ters ilişki gösterilmiş (186). Bizim çalışmamızda glukoz ile 25(OH)D konsantrasyonu arasında ters ilişki; HOMA-IR ile pozitif ilişki vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

343 fazla kilolu ve obez hastanın alındığı bir çalışmada hastaların antropometrik ve metabolik sendrom varlığı belirlenmiş. Çalışma güneş ışınlarının azaldığı Ekim ve Nisan ayları arasında yapılmış. Hastaların 25(OH)D, insülin ve HOMA konsantrasyonları hesaplanmış. Hastaların ortalama yaşı  $42\pm 11$  ve % 65,9'u kadınmış. Vitamin D düzeyi obezite ciddiyetiyle ilişkili saptanmış, özellikle  $BKİ>40$   $kg/m^2$  iken bakılan ölçümlerde ilişkili saptanmış. Metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendromu olmayanlara göre 25(OH)D konsantrasyonu daha düşük saptanmış. Normal 25(OH)D konsantrasyonu olan kişilere göre vitamin D eksikliği olan kişilerde BKİ, bel çevresi ve HOMA değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmış (187). Çalışmamızda hastaların BKİ, bel çevresi arasında başlangıçta farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Altmış beş yaşında ve daha yaşlı olan 453 kişinin katıldığı yapılan bir çalışmada vitamin D nin düşük ve PTH nun yüksek olduğu kişilerde BKİ in, bel

çevresinin ve vücut deri kalınlığının daha fazla olduğu saptanmış. Total vücut yağ oranının antropometrik ölçümlere göre 25(OH)D3 ve PTH ile daha çok ilişkisinin olduğu saptanmış (188). Bizim çalışmamızda BKİ ile 25(OH)D3 ve PTH arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $p>0,05$ ).

Obezite ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişki özellikle aşırı obez kişilerde araştırılmış (189-192). Bu ilişkiyi açıklamak için birkaç hipotez öne sürülmüş; obez kişilerin güneş ışığından daha az faydalandığı, yetersiz D vitamin alımı, yağ dokuda D vitaminin depolanması, buna bağlı olarak kandaki konsantrasyonunda azalma olabileceği öne sürülmüş (193,194). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) de belirtildiğine göre, vitamin D azlığında değişik populasyonlarda metabolik sendrom prevalansının daha fazla olduğu saptanmış (195).

Amerika Birleşik Devletleri'nde de yapılan bir çalışmada 25(OH)D konsantrasyonunun metabolik sendrom varlığında, metabolik sendromu olmayan bireylere göre daha düşük olduğu saptanmış (67,1 e karşı 75,9 nmol/L) (196) . Çalışmalarda farklı sonuçlar da ortaya çıkmış. Rueda ve ark. [197] ve Hjelmæsæth ve ark. (198) ciddi obez hastalarda vitamin D ile metabolik sendrom arasında bir ilişki bulamamışlar ve McGill ve ark. (199) fazla kilolu ve obez kişilerde vitamin D konsantrasyonları ve MS prevalansı arasında bir ilişki bulamamışlar. Buna karşılık Botella-Carretero ve ark. ciddi obez kişilerde vitamin D eksikliği metabolik sendromu olan kişilerde metabolik sendromu olmayan kişilere göre daha fazla olduğu gösterilmiş (60,9 e karşı %33) (200). Moreover, Al-Daghri ve ark. düzenli güneş ışığı alıp vitamin D seviyeleri yükselen obez ve kilolu kimselerde metabolik sendromun azaldığını saptamışlar (201).

Vitamin D eksikliği ile ilişkili bir diğer faktör insülin direncidir, metabolik sendrom gelişiminde esas faktördür (202). Framingham Offspring Çalışmasında BKİ eşitlendikten sonra 25(OH)D ile glisemi, insülin ve HOMA ile ters ilişkili olduğu saptanmış (203). Diğer prospektif bir çalışmada kalsidiol ile hiperglisemi arasındaki ilişkiye bakılmış, BKİ, yaş ve mevsimsel özellikler aynıken kalsidiol ve HOMA indeksi arasında ters ilişki olduğu doğrulanmış (204).

Metabolik sendromlu hastalarda sonuçlar çelişkili. En son bir çalışmada BKİ değerleri aynıken 25(OH)D ile HOMA indeksi arasında bir ilişki bulunamamış

(205). HOMA indeksi aynıken vitamin D ile metabolik sendrom arasında zayıf bir ilişki gösterilmiş, bu çalışmaya göre insülin rezistansının kısmen vitamin D ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu söylenebilir (206).

D vitamini ile mortaliteyi araştıran çalışmalara baktığımızda toplum kökenli bir çok çalışmada, bunların başında Anderson ve ark.'nın Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group adı altında yaptıkları 40,000 üzerinde bireyin dahil edildiği çalışmada diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve periferik damar hastalıklarının Vitamin D3 düşük grupta daha sık olduğunu tespit etmişler (209).

2011 de Gülhane Tıp Dergisi nde yayınlanan bir çalışmada 79 yaşlı prediyabetik yaşlı hastanın alındığı bir çalışmada serum insülin ve HOMA-IR düzeyi ile D vitamini yüksek olan grupta negatif korelasyon saptanmış. Çalışmada vitamin D eksikliği olan yaşlı prediyabetiklerde HOMA-IR ve insülin düzeylerinin eksikliği olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin varlığını doğrulamak için yapılan analizde ise, tüm olgular içinde vitamin D düzeylerinin HOMA-IR ve insülin seviyeleri ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş. Vitamin D'nin hangi mekanizmayla insülin duyarlılığını artırdığı bilinmemektedir. 1,25(OH)2D3 kas hücrelerinde serbest yağ asidi tarafından indüklenen insülin direncini azaltmaktadır (202). Vitamin D eksikliği olan ratlardaki insülin salınışı aynı grupta destek tedavisi alan ratlarla karşılaştırıldığında %48 azalma göstermektedir (203). Vitamin D eksikliği olan ratlarda destek tedavisi sonrası glikoz tolerans bozukluğu ve insülin sekresyonu nütrisyonel faktörler, plazma kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarından bağımsız olarak düzelmektedir (204).

Alemzadeh ve ark. tarafından obez çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği ile adiposite, insülin duyarlılığı, etnisite ve mevsimler arasındaki ilişki araştırılmıştır. D vitamini yetersizliği/eksikliği olan vakalarda BKİ, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Yine, bu çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif, glukozile hemoglobin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar; D vitamini eksikliği olan obez çocuk ve adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak glukoz metabolizmasında bozukluk için D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadırlar (228).



Yaşları 12-19 arasındaki 357 adolesan üzerinde son yıllarda yapılan bir NHANES çalışmasında; düşük D vitamini düzeyinin hipertansiyon, yüksek kan şekeri ve metabolik sendrom ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş, cins, ırk ve sosyo-ekonomik durum ve fiziksel aktivite ayırt edildikten sonra serum 25(OH)D düzeyi 15 ng/ml'in altında olan vakaların 26 ng/ml'in üzerinde olanlara göre hipertansiyon, metabolik sendrom ve kan şekeri yüksekliği oranının 2-4 misli yüksek olduğu bildirilmiştir (229).

NHANES III çalışmasında düşük vitamin D değerleri bulunan erkek ve kadınlarda muhtemel insülin direnci kaynaklı gelişen metabolik sendrom insidansının arttığı ve bunun da abdominal obeziteden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (205). Diyabetik olmayan olgularda başlangıçtaki 25(OH)D düzeylerinin risk faktörlerinden ve potansiyel karıştırıcı durumlardan bağımsız olarak glikoz seviyesi, insülin direnci ve 10 yıllık metabolik sendrom riski ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (206).

PTH salınışı vitamin D düzeyleri ile ilişkilidir. Plazma PTH düzeylerinin insülin direnci ve glikoz toleransı ile pozitif olarak korele olduğu gösterilmiştir (204). PTH tedavisi yağ hücrelerinde insülin sinyal yolağını adenilat siklaz ve IRS-1 fosforilasyonunu baskılamaktadır (208). Bu konuda düşünülecek diğer mekanizmalar vitamin D etkisi ile insülin salınışında iyileşme ve işlevinin düzenlenmesidir.

Başka bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında PTH nun insülin direnci üzerine etkisine bakılmış. 28 hemodializ hastası PTH seviyelerine göre normal, yüksek ve çok yüksek olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Tüm hastalara 120 dak lık sık örneklemeli intravenöz glikoz tolerans testi yapılmış. Her 3 grubun glukoz cevapları arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Fakat çok yüksek PTH u olan grupta insülin cevabı diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmış (230).

PCOS lu obez ve zayıf hastalarda yapılan bir çalışmada obez hastalarda insülin, HOMA-IR, 25(OH)D3, adiponektin, androjen seviyeleri düşük iken leptin, L/A değerleri belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmış. 25(OH)D3 ile insülin, BKİ, HOMA-IR, L/A arasında ters ilişki olduğu gösterilmiş ( $p<0,05$ ). PCOS lu hastalarda düşük 25(OH)D düzeyleri yüksek insülin, HOMA-IR ve L/A değerleri ile ilişkili

bulunmuş. PCOS lu bütün kadınlarda vitamin D düşük iken obez olanlarda önemli derecede daha düşük saptanmış (194).

### **5.1.2. Adiponektin ve Leptin;**

Düşük adiponektin konsantrasyonları insülin resistansı, hiperinsülinemi, açlık insülin konsantrasyonları, obesite ve Tip 2 diyabet ile ilişkilidir (210). Biz bu çalışmada serum adiponektin düzeyleri ile açlık serum insülin ve insülin direnci arasında negatif bir korelasyon saptadık ( $p>0,05$ ). Obezlerde serum leptin düzeyleri yüksektir. Ancak obeziteye eslik eden diyabetin leptin ile olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (211).

Tanuguchi ve ark. yaptığı çalışmada obez olmayan tip 2 DM' li hastalarda HOMA-IR ile leptin arasında pozitif korelasyon, HOMA-IR ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptanmış (212). Bizim çalışmamızda HOMA-IR ile leptin arasında pozitif korelasyon ( $p=0,00$ ), adiponektin ile negatif korelasyon ( $p>0,05$ ) mevcut idi. Yine Ohya ve ark. nın tip 2 diyabetli ve obez olmayan hastalarda yaptığı bir çalışmada insülin direnci ile leptin arasında pozitif korelasyon, insülin direnci ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptanmış (213). Silha ve ark. nın yaptığı çalışmada obez ve normal kilolu gruplarda plazma rezistin, leptin ve adiponektin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki korelasyona bakılmış, çalışmanın sonucunda adiponektin düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, leptin ve rezistin düzeyleri ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (214).

Wirsaladze ve ark. nın yaptığı bir çalışmada ise; normal kilolu, obez ve obez diyabetik kadınlarda leptin ve adiponektin düzeylerine bakılmış ve sonuç olarak obez diyabetik grupta, obez gruba göre adiponektin düzeyleri anlamlı düşük, leptin de anlamlı yüksek saptanmış. Obez diyabetik grupta, obez ve normal kilolu gruplardan daha fazla insülin direnci olduğu görülmüştür (215). Bizim çalışmamızda leptin düzeyi ile BKİ, bel çevresi, HbA1c, glukoz0, insülin düzeyleri, HOMA-B, HOMA-IR, QUICKI, ISI, insülinogenik indeks, L/A oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). Adiponektin düzeyleri ile glu120 arasında negatif korelasyon vardı ( $p<0,05$ ), adiponektin arttıkça glukoz değeri azalmaktaydı.

Yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalarda da leptin/adiponektin veya adiponektin/leptin oranının diyabet gelişme riski veya insülin direnciyle ilgili olduğu bildirilmiştir. Ley ve ark. nın yaptığı bir çalışmada diyabet tanısı olmayan 540 kişi 10 yıl boyunca izlenmiş, sonuçta düşük adiponektin, yüksek leptin ve düşük adiponektin/leptin oranı olanlarda tip 2 DM gelişme riskinin artmış olduğunu gözlemlemişlerdir (216). Oda ve ark. nın yaptığı çalışmada ise; 6 ay boyunca 21 tip 2 diyabetli hastaya pioglitazon, 31 hastaya da metformin tedavisi verilmiş. Tedavi sonunda leptin ve adiponektindeki değişiklikler hiper ve öglisemik klemp test ile izlenmiş. Klemp testte, leptin/adiponektin oranı glukoz infüzyon hızı ile korele bulunmuş. Bu korelasyonun tek başına leptin veya adiponektinden daha güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (217). Bizim çalışmamızda L/A oranıyla insülin 120.dakika değeri ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ).

Silha ve ark. nın yaptığı çalışmada adiponektin ve leptin değerlerinin kadınlarda daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (214). Gültürk ve ark. nın yaptığı çalışmada da, yine kadınlardaki leptin değerleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (218).

Leptin ve adiponektin düzeyleri ile BKİ ve bel çevresi ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda; BKİ ve bel çevresinin leptin ile pozitif korele, adiponektin ile negatif korelasyonunun olduğu bildirilmektedir. Kim ve ark. nın yaptığı çalışmada adiponektin ile BKİ ve kalça çevresi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (219). Tanuguchi ve ark. nın yaptığı çalışmada BKİ ile leptin arasında pozitif korelasyon, adiponektin arasında negatif korelasyon bulunmuştur (212). Yoon ve ark. nın 4459 Kore' li sağlıklı insanda yaptığı çalışmada adiponektin değerlerinin bel çevresi ve BKİ ile negatif ilişkili olduğu ve hipoadiponekteminin artmış DM prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiş; ancak adiponektin ve DM ilişkisinin BKİ ve bel çevresinden bağımsız olduğu belirtilmiştir (220). Gültürk ve ark. nın yaptığı bir çalışmada ise; leptinin tip 2 diyabet olsun veya olmasın, vücut bileşimi parametreleri (BKİ, bazal metabolik hız, kilo, yağ yüzdesi ve yağ kitlesi) ile her iki cinsiyette de ilişkili olduğu bildirilmiştir (218).

Adiponektin düzeyi ile AKŞ, insülin ve HbA1c düzeylerinin ilişkisinin araştırıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. Weyer ve ark. nın yaptığı çalışmada tip 2 diyabetli ve obezlerde insülin düzeyi ve tokluk plazma glukozu arasında negatif

korelasyon saptanmış (221). Yamamoto ve ark. nın yaptığı çalışmada da, plazma adiponektininin AKŞ ve insülin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (222). Stejskal ve ark. nın yaptığı çalışmada tip 2 DM' lilerde adiponektin ile AKŞ ve HbA1c seviyeleri arasında ters orantılı ilişki bulunmuştur (223). Bizim çalışmamızda da plazma adiponektin ile glukoz, insülin ve HbA1c değerleri ile ters orantılı ilişki vardı ( $p>0,05$ ). Owecki ve ark. nın obez öglisemik ve obez diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada ise, adiponektin ile HbA1c arasında korelasyon saptanamamıştır (224).

## 5.2. Müdahale Çalışmaları:

D vitamini ve Ca desteğinin diyabetin önlenmesine ilişkin girişimsel çalışmalardan çıkarılan sonuçlar değerlendirildiğinde; sağlıklı insanlarda tek başına D vitamini desteğinin tip 2 DM'yi önlediğine dair güçlü bir kanıt olmadığı yönündedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar D vitamini (400-1000 U/gün) ile birlikte Ca desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının özellikle tip 2 DM ve glukoz intoleransı için riskli gruplarda tip 2 DM için önleyici rolü olabileceğini göstermektedir (227).

Mart 2012 de yayınlanan bir metaanalizde 15 çalışma incelenmiş. Bütün çalışmalar değerlendirildiğinde vitamin D tedavisi verilen grupla plasebo karşılaştırıldığında açlık kan glukozu, HbA1c veya insülin direncinde iyileşme saptanmamış. Diyabetli veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda metaanalizde açlık kan glukozunda ve insülin direncinde az bir iyileşme saptanmış. Diyabetli hastalarda HbA1c üzerine etki saptanmamış, normal açlık kan glukozu olan hastaların sonuçlarında hiçbir değişiklik saptanmamış. Mikrovasküler ve makrovasküler olayların önlenmesinde şu an için yeterli bir sonuç bulunamamış. 2 yeni çalışmada vitamin D ile tedavi edilen hastalarda yeni diyabet vakasının ortaya çıkışının engellenemediği gösterilmiş. Vitamin D tedavisi belki tip 2 diyabet ile birlikte olan metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların iyileştirilmesinde faydalı olabileceği söylenmiş (235).

### 5.2.1. Antropometrik Ölçümler, İnsülin direnci, Lipid profili;

D vitamini eksikliğinin glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonunu bozduğu öne sürülmüş, Pittas ve ark.'ları yaptıkları çalışmada 314 beyaz ırktan bireyi bir kısmına 500 mg elementer kalsiyum (Ca) + 700 IU D3, diğer gruba plasebo vererek 3 yıl kadar takip etmişlerdir. Üç yılın sonunda bozulmuş açlık kan şekere sahip bireylerin Ca + vit D3 grubunda daha yavaş ilerlediğini saptamışlar. Kan şekeri normal olan bireylerde plasebo ile karşılaştırıldığında fark saptanmamış (207). Buna karşın Gedik ve ark. Vitamin D3 tedavisi ile insülin sekresyonun düzeldiğini ortaya koymuşlardır (208).

Başka bir çalışmada BMI  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup> olanlarda daha düşük vit amin D saptanmış. Vitamin D nin insülin direnç ölçümleriyle negatif korelasyonunun olduğu saptanmış. 12 aylık tedavi sonrasında 25(OH)D düzeyinde artma olurken PTH da ise azalma saptanmış. Fakat HOMA ve BKİ üzerine hiç etkisi olmamış. Bununla birlikte çalışma grubu ciddi obezler ve ciddi obezitesi olmayanlar şeklinde 2 ye bölündüğü zaman 1 yıllık vitamin D suplementasyonu sonrasında BKİ  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup> üzerine azaltıcı etkisi olmuş (225).

314 olgu ile yapılan bir çalışmanın post-hoc analiz sonuçlarına göre, normoglisemik bireylerde 3 yılı aşkın kalsiyum ve vitamin D desteği açlık glikoz, HOMA-IR değerlerini ve sistemik inflamasyon belirteçlerini etkilememektedir. Aynı çalışmada glikoz tolerans bozukluğu olanlarda tedavi sonrası açlık glisemisi ve HOMA-IR'de görülen hafif azalmanın vitamin D'den mi veya kalsiyumdan mı kaynaklandığının ayrımı yapılmamıştır (208).

2011 Aralık'ta Gülhane Tıp Fakültesi'nde 65 yaş üstünde, D vitamini eksikliği olan 28 yaşlı hasta ve D vitamini normal olan 23 kontrol grubunun alındığı çalışmada yaş, cinsiyet ve BKİ i eşitlenmiş. D vitamini eksikliği olan gruba 6 haftada bir iki doz 300.000 İÜ D vitamini ampul tedavisi ağızdan verilmiş. D vitamini yetersiz olan gruba 880 İÜ vitamin D ve 1000 mg iyonize kalsiyum verilmiş. D vitamini normal olan gruba 400 İÜ vitamin D ve 600 mg iyonize kalsiyum tedavisi verilmiş. D vitamini tedavisi sonrası 25(OH)D konsantrasyonu 123.2±59.9 nmol/L ye ulaşılmış. Tedavi sonrasında insülin direnci, insülin ve glukoz konsantrasyonlarında belirgin azalma olduğu saptanmış. HDL kolesterol konsantrasyonunda anlamlı artış varken diğer kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamış.

Sonuç olarak yaşlılarda D vitamini tedavisi sonrasında açlık kan glukozu azalarak insülin sensitivitesi değişebilir (231).

Vitamin D nin lipid profiline etkisini değerlendiren çalışmalarda; Women's Health Initiative çalışmada 5 yıl vitamin D tedavisi verilmesiyle lipid profiline değişim saptanmamış (232). Buna karşılık düşük kalsiyum alımı olan fazla kilolu veya obez kadınlara kalsiyum ve vitamin D tedavisi verildiğinde lipid profiline iyileşme ve kilo kaybı olduğu saptanmış (233). Geniş çalışmalara bakıldığında D vitamini tedavisinin lipid profili üzerine iyileştirici etkisi saptanmamış.

DeneySEL çalışmalarda kan glikozuna cevap olarak insülin salınışının vitamin D eksikliği olan grupta bozulduğu ve bu durumun da 1,25(OH)2D3 ile düzeltilebileceği gösterilmiştir (24, 25). Vitamin D aracılığı ile insülin salınışında iyileşme pankreas adacık hücrelerinde kalsiyum tutulumunda artıştan kaynaklanabilmektedir ve siklik AMP-PKA (adenosine 3':5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase) yolağının uyarılması vitamin D eksikliği ile bozulmuş insülin sekresyonunu onarmaktadır (210, 211).

Başka bir çalışmada Vitamin D nin aktif formu olan 1,25(OH)2D3 ün glukoz metabolizmasında önemli olan GLUT-4 ün hücre yüzeyinde translokasyonunu arttırdığı, yüksek glukoz maruz bırakılan yağ hücrelerinde glukoz alımını ve kullanımını arttırdığı saptanmış. Fazla glukoz maruz bırakılan hücrelerde GLUT-4 azalmış, böylece hücreye glukoz alımı da azalmış. 1,25(OH)2D3 ile tedavi edilen hücrelerde tekrar GLUT-4 düzeyi artmış. Hidrojen sülfid ise kardiyovasküler hücrelerde sistatyonin enzimi tarafından şekillendirilen önemli bir moleküldür. 1,25(OH)2D3 tedavisiyle hücrelerde hidrojen sülfid düzeyi artmış. Yüksek glukoz düzeyine bırakılmış yağ hücrelerinde 1,25(OH)2D3 ile birlikte insülin verilen yağ hücrelerinde GLUT-4 düzeyi bunların tek başına verildiğinden daha yüksek saptanmış. Buna göre vitamin D nin diyabetiklerde insülin sensitivitesini arttırdığı söylenebilir. Vasküler inflamasyonda MCP-1 önemli rol oynar ve adiponektin ise insülin sensitivitesinde pozitif bir düzenleyici olarak rol alır. 1,25(OH)2D3 tedavisi verilen yüksek glukoz maruz bırakılmış yağ hücrelerinde MCP-1 i azalttığı ve adiponektin sekresyonunun arttığı saptanmış (226).

Bu çalışmalarla uyumlu olarak, insülin direnci olan ve D vitamini eksik olan kadınlara yeterli dozlarda ve gerekli sürelerde D vitamini desteği verilmesinin,

obeziteye eşlik eden kronik inflamasyonu baskılayarak insülin duyarlılığını arttırabileceği bildirilmiştir (207).

Sonuç olarak 65 yaş üstü gönüllülerde baktığımız D vitamin replasmanı ile insülin sekresyon yeteneği ölçümleri, metabolik sendrom parametreleri ve adiponektin, leptin seviyelerinin değişimine baktık. Sonuçlarda 25(OH)D ile trigliserit arasında pozitif korelasyon mevcuttu. D vitamini replasmanı yaptığımız grupta t-eşleme testine göre 2 ay sonraki değerlerde anlamlı değişiklikler saptadık. İnsülin sekresyon yeteneğinde artma varken, insülin direncinde de artış vardı. Tedavi grubundaki PTH yüksekliği tedavi sonrasında belirgin olarak gerilemişti. 25(OH)D seviyesi tedavi sonrasında istenen değere yükseldi. 2.saat glukoz ölçümü hem tedavi hem de kontrol grubunda düşmüştü. ( $p<0,05$ ). Kolesterol parametrelerinde tedavi sonrasında anlamlı değişiklik yoktu. Adiponektinde artış varken, leptinde ise azalma mevcuttu ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda D vitaminiyle diğer parametrelerde korelasyon bulamamızın nedeni yaş, cinsiyet, BKİ parametrelerinin eşitlenmemesi olabileceğini düşündük. D vitamini tedavisine kalsiyum replasmanı eklediğimiz zaman belki parametrelerde daha olumlu değişiklikler olabileceğini düşündük.

## ÖZET

### **65 yaş üstü gönüllülerde D vitamin tedavisinin insülin sekresyonu, adiponektin ve leptin düzeylerine etkisi**

D vitamini ile ilgili yapılan çalışmalar son zamanlarda artmıştır. Diyabet prevalansının artması önleyici çalışmaları da beraberinde getirmiştir. D vitaminin vücutta bir çok organ ve fonksiyonlarıyla etkileşimi gösterilmiştir.

Bu çalışmaya diyabet tanısı almamış olan ve OGTT ile doğrulanan 65 yaş üstü gönüllüler alındı. Dışlama kriteri olan hastalar çalışmaya alınmadı. 25(OH)D 20 ng/ml nin altında olan 48 kişilik gruba (Grup 1) onayları alınarak 2 ay süreyle D vit3 damla 50.000İÜ/hafta olarak verildi. 25(OH)D 20 ng/ml üstünde olan 12 kişilik grup (Grup 2) kontrol grubu olarak alındı.

Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı farklılık vardı. 25(OH)D artışıyla insülin sekresyonu, adiponektin ve leptin değerlerinde anlamlı korelasyon bulunmazken, hastaların başlangıç ve kontrolleri arasında bakılan değerlerde anlamlı değişiklikler saptandı.

Korelasyon sonuçlarında anlamlı sonuç bulamamızın nedeni belki çalışmaya az hasta alınmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** İnsülin sekresyonu, 25(OH)D, adiponektin, leptin



## ABSTRACT

### **Investigation of the efficacy of D vitamin replacement to vitamin D deficient patients over 65 years on insulin secretion, adiponectin and level.**

Recently studies related with Vitamin D has increased. Diabetes prevalence increased with brought also preventive work. A lot of the body organs and functions, vitamin D has been shown to its interact.

In this study over 65 years volunteers verified with OGTT may not have been diagnosed with diabet. Patients who have exclusion criteria don't take to working. 25 (OH) D, under 20 ng/ml which 48 persons Group (Group 1) based on the 50.000IU/week approvals were given as D vit3 drops to 2 months. 25 (OH) D 20 ng/ml 12 group (Group 2) on the control group.

There was significant difference between the groups in terms of age. When 25(OH)D increased there are not meaningful correlation with insulin secretion, adiponectin, and leptin but in the start and controls there are significant changes in the measurements.

The reason is less meaningful in correlation results perhaps might be due to the patient's number is not yet.

**Keyword:** Insulin secretion, 25(OH)D, adiponectin, leptin

## KAYNAKLAR

1. Özata, M., Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006
2. Bennett PH, Knowler W.C. In: Joslin E.P. KCR, editor. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Willkins; 2005. p. 331.
3. Arısoy E. Diabetes Mellitus. Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2003. p. 271-5.
4. Yılmaz M, Bahçece, M. Büyükbese, M.A. Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi. Türkiye Diabet Vakfı Yayınları. İstanbul; 2003. p. 44-9.
5. Genuth S, Eastman R, Kahn R, Klein R, Lachin J, Lebovitz H, et al. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. Diabetes Care. 2003 Jan;26 Suppl 1:S28-32.
6. Satman İ. Diabetes Mellitus'un Tanı ve Sınıflaması. Türkiye Klinikleri; 2003. p. 1-2.
7. Yılmaz C, Çetinkalp, S. Değirmenci, C. ve ark. Diabet Tedavisi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları. İzmir; 2003. p. 352-7.
8. Levetan C, Mokdad, A.H. Ford, E.S. et all. . Diabetes Prevention: How About Now? Clinical Diabetes. 2001;19:34-8.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1047-53.
10. Oğuz A, Gedik, O., Hatemi, H. ve, ark. , editor. Türkiyede Diabetik Hastalarda Glisemik Kontrolü. National Turkish Diabetes Congress; 2007; İstanbul.
11. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. 2009 Jan;32 Suppl 1:S3-5.
12. N.B, editor. Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 1997; İstanbul.
13. Nyomba BL, Boullion R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance on rabbit. Endocrinology. 1984 Jul;115(1):191-7.
14. Nyomba BL, Auwerx J, Bormans V, et al. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. Diabetologia 1986;29(1):34-8.
15. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. Endocrinology. 1986 Jul;119(1):84-90.
16. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. 2006 Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 84:18-28.
17. Montague CT, S O' Rahilly. Causes and Consequence of visceral adiposity. Diabetes 2000;49:883-888.
18. Satiel AR. You are what you secrete. Nat Med 2001;7:887-8. Valsamakis G, Mc Ternan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist

- circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53:430-4.
19. Polson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 242-6.
  20. Gedik O. Diabetes Mellitus. Ed: Yasovul Ü., Hacettepe İç Hastalıkları. 2.baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2004; 495-529.
  21. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic
  22. syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892:146-154.
  23. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-332.
  24. Mojinimiya OA, Abdella NA, Al Arouj M, Ben Nakhi A. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Int J obes (Lond)* 2006 Jun 6.
  25. Stejskal D, Ruzicka V, Adamovska S, Jurakavo R. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers* 2003; 147(2), 167-172.
  26. Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, Fusch C, Schwanebeck U, Köhler C, Füscher K, Julius U. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol* 2002; 39 (3):105-10.
  27. Abdelgadir M, Elbagir M, Eltom M, Berne C, Ahren B. Reduced leptin concentrations in subjects with type 2 diabetes mellitus in Sudan. *Metabolism* 2002; 51: 304-6.
  28. De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, et al. Hyperleptinemia: the missing link in the, metabolic syndrome?. *Diabetic Med* 1997; 14:200-208.
  29. Yaturu S, Bridges JF, Subba Reddy DR. Decreased levels of plasma adiponectin in prediabetes, Type 2 diabetes and coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2006; 12(1): CR 17-20.
  30. Hara T, Fujiwara H, Shoji T, Mimura T, Nakao H, Fujimoto S. Decreased plasma adiponectin levels in young obese males. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10 (4): 234-8.
  31. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K. Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. *Novartis Found Symp* 2007; 286: 164-76.
  32. Joslin EP, Kahn CR. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. / edited by C. Ronald Kahn [et al.]. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 146-164.
  33. Gardner DG, Shoback DM, Greenspan FS. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 8th ed. ed. New York ; London: McGraw-Hill Medical; 2007: 661-747.
  34. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):799-806.
  35. James DE, Piper RC. Insulin resistance, diabetes, and the insulin-regulated trafficking of GLUT-4. *J Cell Biol*. 1994 Sep;126(5):1123-6.

36. İmamoğlu Ş. , Ersoy C.Ö. , Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2009:7-10.
37. Kahn CR. Knockout mice challenge our concepts of glucose homeostasis and the pathogenesis of diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2003 Jul-Sep;4(3):169-82.
38. Maiter D, Fliesen T, Underwood LE, Maes M, Gerard G, Davenport ML, et al. Dietary protein restriction decreases insulin-like growth factor I independent of insulin and liver growth hormone binding. *Endocrinology.* 1989 May;124(5):2604-11.
39. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care.* Jan;34 Suppl 1:S11-61.
40. Foster DW. Diabetes Mellitus In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed. Volume 2, 2060-2080, 1998.
41. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 29:1 2006.
42. Luzi L, DeFronzo RA. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol.* 1989 Aug;257(2 Pt 1): E2416.
43. Porksen N, Nyholm B, Veldhuis JD, Butler PC, Schmitz O. In humans at least 75% of insulin secretion arises from punctuated insulin secretory bursts. *Am J Physiol.* 1997 Nov;273(5 Pt 1):E908-14.
44. Polonsky KS, Sturis J, Van Cauter E. Temporal profiles and clinical significance of pulsatile insulin secretion. *Horm Res.* 1998;49(3-4):178-84.
45. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1967 Dec;46(12):1954-62.
46. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensink JW, Bierman EL, et al. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976 Feb;42(2):222-9.
47. Virally M, Blickle JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab.* 2007 Sep;33(4):231-44.
48. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med.* 1988 Dec 8;319(23):1500-6.
49. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med.* 1993 Dec 30;329(27):1988-92.
50. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet.* 1992 Oct 17;340(8825):925-9.
51. Leahy JL. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care.* 1990 Sep;13(9):992-1010.
52. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999 Sep;104(6):787-94.

53. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 1992 Jan 2;326(1):22-9.
54. Swinburn BA, Gianchandani R, Saad MF, Lillioja S. In vivo beta-cell function at the transition to early non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1995 Jun;44(6):757-6
55. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes.* 1995 Nov;44(11):1249-58.
56. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet.* 2002 Mar 9;359(9309):824-30.
57. Kahn SE, Andrikopoulos S, Verchere CB. Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999 Feb;48(2):241-53.
58. İmamoğlu Ş. , Ersoy C.Ö. , Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşım ile Tanı, Tedavi ve İzlem. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2009:54-68.
59. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr., Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med.* 2000 Nov 2;343(18):1305-11.
60. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
61. Barrett-Connor EL. Obesity, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1985 Dec;103(6 ( Pt 2)):1010-9.
62. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med.* 1990 Dec 15;113(12):909-15.
63. Wilding JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes.* Oxford: Blackwell Science, 2003.ch.21p.21.1-21.16.
64. White MF. Insulin receptor signalling and regulation. Pickup JC W, eds. *Textbook of diabetes.* Oxford: Blackwell Science;2003 ch 14p.14.1-14.17.
65. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebovitz HE. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol.* 1997 Aug;273(2 Pt 1):E425-32.
66. Diaz ME. Hypertension and obesity. *J Hum Hypertension*2002; 16 (Suppl 1): S18-22.
67. Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Int Med* 2003; 254: 555-63.
68. Campbell PJ, Carlson MG, Nurjhan N. Fat metabolism in human obesity. *Am J Physiol.* 1994 Apr;266(4 Pt 1):E600-5.

69. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest.* 1989 Apr;83(4):1168-73.
70. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Iwamoto Y. Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1988 Jun;31(6):355-60.
71. Goldstein BJ, Ahmad F, Ding W, Li PM, Zhang WR. Regulation of the insulin signalling pathway by cellular protein-tyrosine phosphatases. *Mol Cell Biochem.* 1998 May;182(1-2):91-9.
72. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep.* 2003 Jun;3(3):207-13.
73. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003 Jan 18;361(9353):226-8.
74. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002 Nov;8(11):1288-95.
75. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001 Aug;7(8):941-6.
76. Wofford MR, Hall JE. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3621-37.
77. Havel PJ. Section IV: Lipid modulators of islet function. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53: S143-51.
78. Soufi M, Sattler AM, Herzum M, et al. Molecular basis of obesity and the risk for cardiovascular disease. *Herz* 2006; 31: 200-6.
79. Sharma AM, Chetty VT. Obesity. Hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol* 2005; 42: S3-8.
80. Altman J. Weight in the balance. *Neuroendocrinology* 2002; 76: 131-6.
81. Singh M, Bedi US, Singh PP, et al. Leptin and the clinical cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2009; 140: 266-71.
82. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines—energy regulation from the human perspective. *J Nutrition* 2006; 136: 1935S-9S.
83. Barath A, Turi S, Nemeth I, et al. Different pathomechanisms of essential and obesity-associated hypertension in adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1419-25.
84. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-25.
85. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993 Jan 1;259(5091):87-91.
86. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA.* 1999 Dec 8;282(22):2131-5.

87. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2002 May;109(10):1321-6.
88. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*. 1995 May;136(5):2143-9.
89. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12):3391-9.
90. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979 Sep;237(3):E214-23.
91. Caro JF. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Oct;73(4):691-5.
92. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985 Winter;6(1):45-86.
93. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron*. 2001 Nov;89(3):348-9.
94. Kang ES, Yun YS, Park SW, Kim HJ, Ahn CW, Song YD, et al. Limitation of the validity of the homeostasis model assessment as an index of insulin resistance in Korea. *Metabolism*. 2005 Feb;54(2):206-11.
95. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1487-95.
96. Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004 Jul;53(7):831-5.
97. Hui Chen,<sup>1</sup> Gail Sullivan,<sup>1</sup> Lilly Q. Yue,<sup>2</sup> Arie Katz,<sup>1</sup> and Michael J. Quon <sup>2</sup>. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension US Food and Drug Administration, Rockville, Maryland 20850. 31 December 2002
98. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL, Jr., Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1967 Mar;46(3):323-35.
99. Seino Y, Kurahachi H, Goto Y, Taminato T, Ikeda M, Imura H. Comparative insulinogenic effects of glucose, arginine and glucagon in patients with diabetes mellitus, endocrine disorders and liver disease. *Acta Diabetol Lat*. 1975 Mar-Apr;12(2):89-99.
100. Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, et al. Impaired beta-cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Jan;59(1):71-7.
101. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2220-32.
102. Holick MF. Chapter 2: Photobiology of Vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Adams M, editors. *Vitamin D*. 3rd Edition. Academic Press 2011. pp. 13 – 22.

103. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, Wassmuth A, John U, Misselwitz J, Klaus G, Kuwertz- Broking E, Fehrenbach H, Wingen AM, Guran T, Akcay T, Hoenderop JG, Bindels RJ, Prosser DE, Jones G, Konrad M. Mutations of CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *New Engl J Med* 2011;365: 410 – 421.
104. Bouillon R. Chapter 5: The Vitamin D Binding Protein DBP. In: Feldman D, Pike JW, Adams M, editors. *Vitamin D*. 3rd Edition. Academic Press 2011. pp. 57– 72.
105. Jones G, Prosser DE. Chapter 3: The Activating Enzymes of Vitamin D Metabolism (25- and 1  $\alpha$  -hydroxylases). In: Feldman D, Pike W, Adams J, editors “ *Vitamin D* ” 3rd Edition. San Diego: Elsevier, 2011. pp. 23 – 42.
106. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-hydroxyvitamin D 3 -24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, epub Nov 12, 2011.
107. Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, de Decker L, Berrut G, Beauchet O. [Vitamin D in the elderly: 5 points to remember]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011;9:259 – 67.
108. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B 2006 Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multipl health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28.
109. Holick MF 2006 High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353-373.
110. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE 2005 Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3215-3224
111. McKenna MJ 1992 Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 93:69-77.
112. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783.
113. Grant WB. Does vitamin D reduce the risk of dementia? *J Alzheimers Dis* 2009;17:151 – 9.
114. Pogge E. Vitamin D and Alzheimer’s disease: is there a link? *The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists* 2010;25:440 – 50.
115. Holick MF. Vitamin D deficiency *N Engl J Med* 2007;357:266 – 81.
116. Jones G. Editorial: Why Dialysis Patients need combination therapy with cholecalciferol and a calcitriol analog. *Seminars in Dialysis* 2010;23:239 – 43.
117. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340 – 9.
118. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063 – 9.



119. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168: 1174 – 80.
120. Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res* 2007;(22 Suppl 2): V81 – 5.
121. Pilz S, Henry RM, Snijder MB, van Dam RM, Nijpels G, Stehouwer CD, et al. 25-hydroxyvitamin D is not associated with carotid intima-media thickness in older men and women. *Calcif Tissue Int* 2009;84:423 – 4
122. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, Platz A, Henschkowski J, Michel BA, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 2008;42:597 – 602.
123. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281:1505 – 11.
124. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61(3 Suppl):638S–645S.
125. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(7):1247-57
126. Scragg R. Vitamin D and type 2 diabetes: are we ready for a prevention trial? *Diabetes care* 2008; 57(10):2565-6.
127. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes care* 2004;27(12):2813-8.
128. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2006;29(3):722-4.
129. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile.
130. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1515-1522.
131. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, Jacques PF. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1627-33.
132. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003;61(5-6):535-42.
133. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017-29.
134. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60 (10 Pt 2); S1-14.
135. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after

- weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1594-602.
137. Mc Conway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (pt 5): 717-23.
138. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998; 101: 1020-7.
139. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003; 35: 337-42.
140. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997; 7: 1-8.
141. Slicker LJ, Sloop KW, Surface PL, et al. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996; 271: 5301-4.
142. Norrelund H, Gravholt CH, Englaro P, et al. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: Lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 644-52.
143. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Reivew of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chermistry* 2004; 50: 9 1511-1525.
144. Campfield LA, Smith FJ, Guisz Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
145. Brabant G, Horn R, Mary M, Wuster U, Schnabel D, Heindenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43: 438-42.
146. Öner C, Koçak-Avcı G, Tosunoğlu F. Postmenopozal kadınlarda obesite, insülin ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiler. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2001; Cilt: 47, Sayı: 2.
147. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The Biology of Leptin: A Review. *J Anim Sci* 1998; 76: 1405-1420.
148. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389:374-7
149. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4637-41.

150. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670-6.
151. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001; 142: 5198-202.
152. Aizama-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 1243-52.
153. Shintazi M, Ikegami H, Fujisawa T, et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2909-12.
154. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
155. Segal KR, Landt M, Klenin S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 88-91.
156. Taylor SI. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity. *Science* 1996;274: 1151-1152.
157. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway Q, Garvey WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 1293-1300.
158. Moriya M, Okumara T, Takahashi N, Yamagata K, Motomura W, Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999; 43: 187-191.
159. Maeda K, Okuba K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-9.
160. Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999; 229: 67-73.
161. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrel MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metab* 2001, 280: E827-E847.
162. Stefan N, Stumwoll M. Adiponectin- Its Role In Metabolism and Beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34: 469-474.
163. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 173-180.

164. Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-81.
165. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-1881.
166. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.
167. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
168. Arner P, Pollare T, Lithell H, Livingston JN. Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 437- 440.
169. Stefan N, Vazorova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulinreceptor thyrosine phosphorylation and low plasma concentration predes adecrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 50: 1884-1888.
170. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Reivew of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004; 50 (9): 1511-1529.
171. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis* 2003; 170: 21-29.
172. Adamczak M, Wizcek Z, Funahashi T, Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 2000; 16(1): 72-75.
173. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, et al. Adiponectin and essential hypertension. *J Nephrol* 2002; 15: 507-11.
174. Putz DM, Goldner WS, Bar RS, et al. Adiponectin and C-Reactive Protein in Obesity, Tip 2 Diabetes and Monodrug Therapy. *Metabolism* 2004; 53(11): 1454-61.
175. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-41.
176. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-703.
177. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-80.

178. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 285-9.
179. Philips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003; 52: 667-74.
180. Fruhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76-81.
181. Yokota T, Meka CS, Medina KL, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002; 109: 1303-10.
182. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 173-180.
183. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.
184. Putz DM, Goldner WS, Bar RS, et al. Adiponectin and C-Reactive Protein in Obesity, Type 2 Diabetes and Monotherapy. *Metabolism* 2004; 53(11): 1454-61.
185. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997; 7: 1-8.
186. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The Biology of Leptin: A Review. *J Anim Sci* 1998; 76: 1405-1420.
187. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4637-41.
188. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
189. Hirschler V, Maccallini G, Aranda C, Fernando S, Molinari C; Collaborators. Association of vitamin D with glucose levels in indigenous and mixed population Argentinean boys. University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. 2012 Nov 13
190. Inka Miñambres, Joan Sánchez-Hernández, Jose Luis Sánchez-Quesada, Jose Rodríguez, Alberto de Leiva and Antonio Pérez. The Association of Hypovitaminosis D with the Metabolic Syndrome Is Independent of the Degree of Obesity.
191. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. 2005 Jul;90(7):4119-23. Institute of Health Sciences, Faculty of Earth and Life Sciences, Vrije University, De Boelelaan 1085, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands. marieke.snijder@falw.vu.nl

192. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34(11):2359–2363. [PubMed]
193. Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):4119–4123. [PubMed]
194. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(2):167–172. [PubMed]
195. Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 2005;15(3):330–335. [PubMed]
196. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(3):690–693.
197. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *International Journal of Obesity*. 2012;36(3):387–396.
198. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1228–1230. [PubMed]
199. Reis JP, Von Mühlen D, Miller ER. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 159(1):41–48.
200. Rueda S, Fernández-Fernández C, Romero F, Martínez de Osaba MJ, Vidal J. Vitamin D, PTH, and the metabolic syndrome in severely obese subjects. *Obesity Surgery*. 2008;18(2):151–154.
201. Hjeltnes J, Hofsø D, Aasheim ET, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2009;8, article 7
202. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition Journal*. 2008;7(1, article 4)
203. Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, Vázquez C, Escobar-Morreale HF. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clinical Nutrition*. 2007;26(5):573–580.
204. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Saleh Y, et al. Modest reversal of metabolic syndrome manifestations with vitamin D status correction: a 12-month prospective study. *Metabolism*. 2011;61(5):661–666.
205. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *International Journal of Endocrinology*. 2010;2010:18 pages.351385

206. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *Journal of Nutrition*. 2009;139(2):329–334.
207. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance the medical research council ely prospective study 1990–2000. *Diabetes*. 2008;57(10):2619–2625.
208. Gulseth HL, Gjelstad IMF, Tierney AC, et al. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2010;33(4):923–925.
209. Lee DM, Rutter MK, O’Neill TW, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(6):947–954.
210. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Hughes BD, Hu FB, Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Women *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2021-3
211. Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*. 1986 Mar:1420-1425.
212. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappé DL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010 Oct: 963-96.
213. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Chinical Chemistry* 50:9 1511-1525, 2004.
214. Gültürk S, Erdal S, Özdemir E, Candan F, Özdemir , erselcan T. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda serum leptin seviyeleri ile bazal metabolizma hızı, insülin ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki. *C.Ü Tıp Fakültesi dergisi* 25:117-122, 2003.
215. Tanuguchi A, Fukushima M, Ohya M, Nakai Y, Yoshii S, Nagasaka S, Matsumoto K, Taki Y, Kuroe A, Nishimura F, Seino Y. Interleukin 6, adiponectin, leptin and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2006; 55 (2): 258-62.81
216. Ohya M, Tanuguchi A, Fukishama M, Nakai Y, Kawasaki Y, Nagasaka, S, Kuroe A, Taki Y, Yoshii S, Hosokawa M, Inagaki N, Seino Y. The measures of tumor necrosis factor alpha activity and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2005; 54 (10): 1297-301.
217. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149 (4): 331-5.
218. Wirsaladze D, Adamia N, Charkviani N, Skhirtladze M, Lomtadze I. Plasma adipocytokine levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes. *Georgian Med News* 2007; 142: 25-8.
219. Ley SH, Harris SB, Connely PW, Mamakeesick M, Gittelsohn J, Hegele RA, Retnokaran R, Zimman B, Hanley AJ. Adipokines and incident type 2

- diabetes in an Aboriginal Canadian (corrected) population: the Sandy Lake Health and Diabetes Project. *Diabetes Care* 2008; 31 (7): 1410-5.
220. Oda N, Imamura S, Fujita T, Uchida Y, Inagaki K, Kakizawa H, Hayakawa N, Suzuki A, Takeda J, Horikawa Y, Itoh M. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism* 2008; 57 (2): 268-73.
  221. Gültürk S, Cetin A, Erdal S. Association of leptin with insulin resistance, body composition and lipid parameters in postmenopausal women and men in type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2008; 29 (6): 813-20.
  222. Kim MJ, Yoo KH, Park HS, Chung SM, Jin CJ, Lee Y, Shin YG, Chung CH. Plasma adiponectin and insulin resistance in Korean type 2 diabetes mellitus. *Yonsei Med J* 2005; 46 (1): 42-50.
  223. Yoon SJ, Lee HS, Lee SW, Yun JE, Kim SY, Cho ER, Lee SJ, Jee EJ, Lee HY, Park J, Kim HS, Jee SH. The association between adiponectin and diabetes in the Korean population. *Metabolism* 2008; 57 (6): 853-7.
  224. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; 86 (5): 1930-1935.
  225. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high density lipoprotein-cholesterol independent of body mass index, in the Japanese population *Clinical Science* 2002; 103: 137-142.
  226. Stejskal D, Ruzicka V, Adamovska S, Jurakovo R. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers* 2003; 147(2), 167-172.
  227. Owecki, Miczke A, Pupek –Musialik D, Bryll W, Cymerys M, Nikisch E, Sowiriski J. Serum adiponectin concentrations are not related to glycosylated hemoglobin levels (HbA1c) in obese diabetic and non-diabetic Caucasians. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(3) : 173-7.
  228. Elena Kamycheva, Vivian Berg, Rolf Jorde. *Received. Insulin-like growth factor I, growth hormone, and insulin sensitivity: the effects of a one-year cholecalciferol supplementation in middle-aged overweight and obese subjects. Springer Science+Business Media New York 2012*
  229. Prasenjit Manna, Sushil K. Vitamin d upregulates glucose transporter 4 (glut4) translocation and glucose utilization mediated by cystathionine-γ-lyase (cse) activation and H<sub>2</sub>S formation in 3t3l1 adipocytes Jain Department of Pediatrics Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport, 2012.
  230. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JCEM* 2007; 92: 2017-2029.
  231. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008; 57: 183-191.
  232. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1515-1522.



233. Mustafa Güllülü, Alpaslan Ersoy, Hasan Çakır, Mahmut Yavuz, Kamil Dilek, Mustafa Yurtkuran. The effect of parathyroid hormone on the insulin resistance in hemodialysis patients. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*-2001
234. İlkin Naharci, Ergun Bozoglu, Necmettin Kocak, Suat Doganci, Huseyin Doruk, Muhittin Serdar. Effect of vitamin D on insulin sensitivity in elderly patients with impaired fasting glucose.
235. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 894-899.
236. Major GC, Alarie F, Doré J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium+vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 54-59.
237. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin d and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. 2013 Feb;59(2):381-91. doi: 10.1373/clinchem.2012.193003. Epub 2012 Dec 11. Department of Clinical Biochemistry, Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark;
238. P. S. George, E. R. Pearson, M. D. Witham. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. Ninewells Hospital and Medical School, University of Dundee, Dundee, UK. Accepted 30 March 2012
239. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
240. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21:518-24.
241. Sinclair AJ. Aging&DM. In: De Fronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (eds). *International Textbook of DM*. 3<sup>rd</sup> ed. England: J Wiley & Sons Ltd, 2004: 1579-97.