

**T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYİ VE
METABOLİK SENDROM İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Savaş KARATAŞ
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. Zeliha HEKİMSOY**

MANİSA 2009

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde her zaman akademik anlayışıyla yön göstermiş, ve eğitimimde önemli katkılar sağlamış olan saygıdeğer Hocam, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR'a, klinik eğitimimin yanı sıra gerek tez konusu seçiminde gerekse tez çalışmasının her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli Hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr.Zeliha HEKİMSOY'a; bilgi ve deneyimlerinden, hekimlik anlayışlarından yararlanma olanağı bulduğum değerli hocalarım Prof.Dr. Seyhun KÜRŞAT, Doç.Dr. Ülkü ERGENE, Doç.Dr. Bilgin ÖZMEN, Doç.Dr. Ender ELLİDOKUZ, Doç.Dr. Cengiz KIRMAZ, Doç.Dr. Timur PIRILDAR ve Yrd.Doç.Dr. Mine MİSKİOĞLU'na şükranlarımı sunarım.

Dahiliye'nin yapı olarak iç içe olduğu, gerek konsültasyon gerek konseyler ve rotasyonlarda da eğitimime katkıda bulunmuş olan diğer bölümlerin değerli öğretim üyelerine, hastanede çalışma ortamının vazgeçilmezi haline gelmiş olan yardımcı sağlık personeline ve bu yolculuğu birlikte kat ettiğim, sevinç ve üzüntüleri birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Topluma faydalı bir birey olabilme hissini bana aşıl原因 ve yaşantımın her alanında desteğini esirgemeyen aileme de sonsuz teşekkürler.

II. İÇİNDEKİLER

Bölüm 1: Obezite

1.1: Obezitenin Tanımı	2
1.2: Obezitenin Tanımlanmasında Kullanılan Ölçekler	2
1.3: Ülkemiz ve Dünyada Obezitenin Durumu	6
1.4 Obezitenin Patofizyolojisi	6
1.5 Obezitenin Etiyolojisi	12
1.6 Obezitenin Komplikasyonları	13
1.7 Obezite Tedavisi	16

Bölüm 2 : Metabolik Sendrom

Bölüm 3: D Vitamini

3.1: D Vitamininin Genel Özellikleri	24
3.2 D Vitamini Eksikliği	27
3.3. D Vitaminin Obezite ve Diğer Hastalıklarla İlişkisi	27

Bölüm 4: Gereç ve Yöntemler

Bölüm 5: İstatistiksel Sonuçlar

5.1 Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Mevsime Göre Dağılımı	35
5.2 Çalışma Gruplarının Biyokimyasal Veriler Açısından Değerlendirilmesi	36
5.3 Hasta ve Kontrollerin 25 (OH) Vitamin D Düzeylerinin Ortalaması	37
5.4 Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaş, Cinsiyet ve Mevsime Göre Vitamin D Ortalamaları	40
5.5 Vitamin D ile Vücut Kitle İndeksi Arası İlişki	41
5.6 Metabolik Sendrom Parametreleri ile Vitamin D Arasındaki İlişki	43
5.7 Parathormon ile İlgili Analizler	45

Bölüm 6: Tartışma

Bölüm 7: Sonuçlar Ve Öneriler

Bölüm 8: Kaynaklar

III. KISALTMALAR

Vücut Kitle İndeksi: VKİ

Dünya Sağlık Örgütü: DSÖ

Dual Energy X Ray Absorbsiyometri: DEXA

International Diabetes Federation :IDF

Adult Treatment Panel: ATP

Melanosit Uyarıcı Hormon: MSH

Proopiomelanokortin: POMC

Glukagon Benzeri Peptid: GLP

Kolesistokinin: CCK

Low density lipoprotein: LDL

High density lipoprotein: HDL

Homeostasis model assessment of insulin resistance: HOMA-IR

25 Hidroksi Vitamin D: 25 (OH) Vitamin D

1,25 Dihidroksi Vitamin D: 1,25 (OH)₂ Vitamin D

Tümör Nekroz Faktör: TNF

GİRİŞ

Obezite çağımızın en önemli hastalıklarından birisidir. Yaygınlığı giderek artmakta olan bu hastalık birçok hükümet programına konu olarak adeta küresel bir sorun haline gelmiştir. Obezitenin en önemli komplikasyonu olan metabolik sendrom sonu ölüme kadar varan, ve dünyada en sık ölüm nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin ortaya çıkmasında bir kavşak noktası konumundadır (1).

Geçmişte sadece mineral metabolizması ile ilgili olduğu bilinen Vitamin D'nin son yıllarda bunun daha da ötesinde tüm vücut sistemleri ilgilendiren; birçok hastalığın patogenezinde rol alabileceği hakkında yayınlar çıkmaktadır. Bunların önemli kısmı geniş veri tabanları ile desteklenmektedir. Dolayısıyla Vitamin D'nin önümüzdeki gelecekte bugünkü konumundan çok daha öte bir yere sahip olacağı hatta önemli bir tedavi ajanı olacağı savları güçlenmektedir.

Vitamin D'nin ilişkili olduğu öne sürülen hastalıklardan şüphesiz ki en önemlisi obezite ve metabolik sendromdur. Şu ana kadar yapılmış olan klinik çalışmalarda ilk başta çelişkili sonuçlar gelmesine rağmen son yıllarda yapılmış olan geniş ölçekli çok merkezli çalışmalarda bu ilişki doğrulanmaktadır. Vitamin D'nin serum düzeyinin obez veya metabolik sendrom olan hastalarda daha az olması ilgi çekici bir konudur. Bunun neden sonuç ilişkisi oluşturabilecek düzeyde önemliliği ancak çalışma sayıları arttıkça kesinleşecektir.

Çalışmamızda metabolik sendrom olan obez; metabolik sendrom olmayan obez ve tamamen normal vücut ağırlığında olan sağlıklı bireylerde serum 25 (OH) Vitamin D düzeyini, 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile vücut kitle indeksi, plazma lipidleri ve insulin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

OBEZİTE

1.1 Obezitenin Tanımı

Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan süregelen bir hastalıktır. Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık sorunudur (1).

1.2 Obezitenin Tanımlamasında Kullanılan Ölçekler

1.2.1 Antropometrik Ölçümler

Vücut Kitle İndeksi: Obeziteyi tanımlamada kullanılan en önemli ölçeklerden biri vücut kitle indeksidir. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinde boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır ($\text{ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 'nin üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılır (Tablo 1, 2).

Tablo 1: Erişkinlerde Obezitenin Sınıflandırılması (2)

Sınıflandırma	Vücut Kitle İndeksi ($\text{ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$)
Zayıf	≤ 18.5
Normal	18.5—24.9
Aşırı kilo	≥ 25
Preobez	25.0—29.9
Obez Sınıf 1	30.0—34.9
Obez Sınıf 2	35—39.9
Obez Sınıf 3	≥ 40

Tablo 2: Obezite Sınıflandırılması ve Sağlık Riski (3)

VKİ (kg/m ²)	Sınıflandırma
18.5-24.9	Kabul edilebilir
25.0-29.9	Fazla kilo, artmış sağlık riski
30 ve üzeri	Obezite, yüksek sağlık riski

Bel ve Kalça Çevresi

Obezite tanımlamasında adipoz doku dağılımı da klinik olarak önemlidir. İntraabdominal ve abdominal subkutan yağ miktarı kalça ve alt ekstremilerdeki yağ miktarından daha çok önemlidir. Kadınlarda bel çevresi / kalça çevresi oranı 0.8 'den erkeklerde 0.9'dan yüksek olması obeziteyi işaret eder. Bunun altında yatan mekanizma tam bilinmemekle birlikte intraabdominal yağın daha çok lipolitik olması ve portal akıma karışan yağ asitlerinin ters metabolik süreçleri (örneğin karaciğer yağlanması) hızlandırdığı ve bu nedenle abdominal yağ kitlesinin daha önemli olduğu düşünülebilir (4). Kalça çevresi abdominal yağ dokusundan daha çok subkutan yağ dokusunu gösterir. Kalça çevresi gluteal kas kitlesi ve pelvis büyüklüğünden etkilenir. Vücudun üst bölümünde yağlanmanın arttığı erkek tipi yağlanmaya android, vücudun alt bölümünde yağlanmanın arttığı kadın tipi yağlanmaya jinoid tipi yağlanma adı verilir.

Cilt Kalınlığı Ölçümü: Özel bir kaliper ile ölçülür. Triseps ortası bölge erkeklerde 19 mm üstü, kadınlarda 30 mm üstü obez olarak sınıflandırılır. Skapula altı bölge erkeklerde 22 mm, kadınlarda 27 mm üstü obez olarak sınıflandırılır. Bunun dışında biceps ve suprailiak bölge de ölçüm için kullanılabilir.

1.2.2 Obezitenin Tanımlamasında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Su altı kilo ölçümü, K 40 izotop ölçümü, Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA), bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, çoklu kompartmanlı modeller ve hava yer değişimi obezite tanımlamada kullanılan laboratuvar yöntemleridir. Erkeklerde %25, kadınlarda %33 üzerindeki yağ oranı olanlar obez olarak adlandırılır.

Su altı kilo ölçümü: Vücut dansitesini ölçmek için kullanılır. Çocuklarda ve yaşlılarda yapılması sakıncalı olabilir.

Hava değişim pletismografisi: Basınç ve hacim arasındaki ters ilişkiyi kullanır. Vücut yoğunluğu hesaplanır.

K 40 izotopu ile ölçüm: Potasyumun % 95'inin intraselüler olduğundan Potasyum izotopu kullanılarak vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturulur.

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans: Vücut viseral yağ dokusu için güvenilir ölçüm teşkil ederler. Omental, retroperitoneal ve mezenter yağ birikimini ölçmek olasıdır. L4- L5 düzeyinden geçen tomografi kesitinde ölçülen yağ oranı ile toplam viseral yağ volümü arasında güçlü bir ilişki vardır.

DEXA: Yağ kemik minerali ve yağsız vücut kitlesi kompartmanlarını ayırt eder. L2- L4 vertebra arasında belirli bir abdominal bölgede intraabdominal ve subkutan yağ birikimini % 2-3 hata payı ile ölçmek olasıdır.

Biyoelektrik İmpedans: Elektrolit içeren vücut sıvılarının akımı iletimi esasına dayanır. İmpedans ile vücut kitlesi ters orantılıdır.

Tablo 3 : Obezitede ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması (5)

Metod	Doğruluk	Uygulanabilirlik	Değişime Duyarlılık	Ucuzluk	Yağ Dağılımını Belirleme
Sualtı tartma	++++	++	+++	+++	-
Potasyum 40 sayımı	++++	+++	+	+++	-
DEXA	+++	++	++	++	++
Bilgisayarlı Tomografi	+++++	+++	+++	+	+++++
Manyetik Rezonans	+++++	++++	+++	+	+++++
Çoklu Kompartman Modelleri	+++	+	+	+	-
Hava Değişimi	?	++++	?	++	-
Cilt katlantısı kalınlığı	+++	++++	+++	+++++	-
Bel ve kalça	+++	++++	+++	+++++	+++++

çevresi ölçümleri					
Vücut kitle indeksi	+++	++++	+++++	++++++	-

1.3 Ülkemiz ve Dünyada Obezitenin Durumu

Obezite her ne kadar günümüzde yaygınlaşmış olan bir hastalık gibi görünse de milattan önce bulunan figürlerde dahi obezitenin ne kadar eskiye dayandığı anlaşılmaktadır. Anadolu’ da bulunan Ana Tanrıça heykeli, Mısır’ da III. Ramses’in mumyası gibi örneklerde obezitenin bu çağda da bulunduğunu göstermektedir. Obeziteyi ilk tanımlayan kişi Hipokrat olup obez kişilerin zayıf kişilere göre daha fazla hastalığa yakalanacağını belirtmiştir. İbni Sina yazdığı kitapta obezitenin sağlık için tehlikelerinden bahsetmiştir.

Son yıllarda birçok endüstri ülkesinde obezite ve fazla kilolu olma sıklığı artmakta ve bu olay birçok popülasyonu üzen bir sorun haline almaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 400 milyon kişinin obez, 800 milyon kişinin ise fazla kilolu olduğu bilinmektedir. 2015 yılında obez sayısının 700 milyona, fazla kilolu sayısının 1.600.000.000 a ulaşacağı düşünülmektedir (DSÖ, 2006).

Kesitsel ve topluma dayalı olarak yürütülen bir çalışmada Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) yirmi yaş üzeri 24788 kişide şişmanlık prevalansı %22.3 (erkek: %12.9; kadın: %29.9) oranında saptanmıştır. Prevalans kentlerde %23.8 ve kırsal kesimde ise %19.6 olarak bulunmuştur (6).

1.4 Obezitenin Patofizyolojisi: Termodinamik kuralları düşünüldüğünde alınan kalori harcanandan daha fazla olduğunda yağ dokusu şeklinde depolanır. Alınan kalori günlük ortalama 2000-2500 kcal olup; miktarı yemek yeme ve fiziksel etkinlik ile ilişkilidir. İştah düzenlenmesi önemlidir çünkü alınan kaloriyi belirler. İştah; yeme sıklığı, şekli, yüksek yağ veya düşük yağlı besinlerin tüketilmesi, tüketilen besinlerin enerji içeriği, tüketilen besinlerin çeşitliliği ve günden güne değişen besin tüketim alışkanlıkları ile ilişkilidir. Lezzet duygusu tat, koku, dokunsal ve termal uyaranlar sonucunda şekillenir. Tat duygusu dilde tuza duyarlı epitelyal sodyum kanalları ve değişik tatlar için özgünleşmiş G proteini eşleştirilmiş reseptörlerle algılanır. Bu almaçlarla çıkan uyarılar fasial, glossofaringeal ve vagus kafa çiftleri ile traktus solitarius çekirdeğine taşınır. Bu çekirdek beyin sapında bulunup bağlantıları talamus ve hipotalamusa ulaşan önemli bir entegrasyon merkezidir. Bununla birlikte trigeminal sinir sıcaklık, dokunsal ve kapsaisine duyarlı almaçları ile aldığı bilgileri trigeminal çekirdeğe taşır. Bu çekirdek traktus solitarius çekirdeğine bağlantılar yollar. İnsanlarda lezzet duygusunun oluşumu besinlerin bilişsel, kültürel, duysal ve psikolojik algılanmaları ile şekillenir.

İştah duygusu periferik ve santral üretilen peptidler ile hipotalamus tarafından kontrol edilir.

Hipotalamus: Açlık ve tokluk merkezlerinden oluşur.

Arkuat Nükleus: Üçüncü ventriküle komşu olup periferik peptidler ile insulin ve leptin gibi proteinlerin beyinde ilk uğradıkları yerlerdir. Arkuat nükleusta nöropeptid Y (NPY), agouti ilişkili peptid, proopiomelanokortin salgılayan nöronlar bulunur.

Paraventriküler Nükleus: Üçüncü ventrikül üst kısmına komşu olup kortikotropin releasing hormon ve tirotropin releasing hormon salgılandığı yerdir. Arkuat nükleustan gelen NPY salgılayan nöronların uzantıları, alfa MSH ve iştahı arttıran peptid galanin salgılayan nöronlar burada bulunur. Dolayısıyla nutrisyonel sinyallerle tiroid ve hipotalamopitüiter aksın entegre edildiği bölgedir.

Ventromedial Nükleus: Tokluk merkezidir. Leptinin ana hedef bölgesidir. Bu bölge lezyonlarında hiperfaji ve obezite ortaya çıkar.

Lateral Hipotalamus: Açlık merkezi olup aynı zamanda hipoglisemiye duyarlı glukoz sensitif nöronları içerir.

Hipotalamus Tarafından Salgılanan Oreksijenik Nöropeptidler

Nöropeptid Y (NPY): Hipotalamusta en fazla bulunan peptidlerden biri olan Nöropeptid Y 36 amino asitten oluşur. En potent oreksijenik faktörlerden birisidir. Arkuat nükleusta sentezlenip paraventriküler nükleusta salınır. Y1 ve Y5 reseptörlerine bağlanarak besin alınımını uyarır (7,8). Leptin tarafından baskılanır. Ob/ob mutasyonu olan farelerde leptin oluşmadığından NPY salınımı baskılanmaz ve farelerin obez oluşuna yol açar. İnsulin NPY sentezini ve salgılanmasını inhibe eder. Enerji eksikliği, açlık, insulin bağımlı diyabet, egzersiz ve laktasyonda NPY düzeyleri artar.

Melanin Konsantre Edici Hormon (MCH): Daha çok lateral hipotalamusta olmak üzere beyin birçok bölgesinden salınan 19 amino asitten oluşan siklik nöropeptiddir. Nöropeptid Y ye göre daha az oranda olmak üzere besin alınımını uyarır. Etkisi alfa melanin stimule edici hormon (α MSH), glukagon like peptid 1 (GLP-1) tarafından antagonize edilir.

Oreksin A ve B: Lateral ve posterior hipotalamusta bulunup, beyinin değişik bölgelerine projeksiyon sağlayan peptidlerdir. Besin alınımı üzerine etkileri NPY ve MCH'ya göre daha azdır. Oreksin B'nin etkinliği Oreksin A'ya göre daha az olup, bunda çabuk yıkılmasının rolü vardır. Oreksinler aynı zamanda mide salgısını vagus yoluyla attırırlar. Leptin uygulanmasıyla birlikte oreksin düzeylerinde azalma gözlenir (9). Bununla birlikte oreksinler hipoglisemiye yanıt olarak artış gösterirler. Yemek ve uyku periyodları düzenlemesinin entegrasyonunda önemlidirler.

Opioidler: Dinorfin, beta endorfin ve enkefalin biyolojik aktif peptid ailelerinden oluşurlar. Bu peptidler kapa, mu ve delta reseptörlerini kullanırlar. Beyinde tat, otonom kontrol, beslenme ve ödül merkezlerinde opioid peptidlerinin ve reseptörlerinin etkili bulunduğu saptanmıştır. Yemekten mahrum kalma sonucu bu reseptörler aktive olur. Bu etki opioid antagonisti naltekson ile geri döndürülebilir.

Sıçanlarda opioid antagonistlerinin uygulanması ile yemek yeme davranışının ve vücut ağırlığının azaldığı saptanmıştır (10,11).

Endokannabinoidler: Reseptörleri merkezi sinir sisteminin keyif alma bölümünde bulunurlar. Besin alınımını stimüle ederler. Tetrahidrokannabinol dopamin salgısını arttırarak iştah artışına yol açar. Aktivitelerinin leptin tarafından denetlendiği ortaya çıkmıştır (12).

Agouti İlişkili Peptid: Arkuat nükleusta melanokortinlerin aktivitesini inhibe eder. Nöropeptid Y ile birlikte besin alımının güçlü stimulanlarıdır.

Galanin: Enerji ve besin dengesinin sağlanmasında, vücut ağırlığının ayarlanmasında, üreme, su dengesi ve nöroendokrin regülasyonda önemlidir. Hem beyin hem de gastrointestinal sistemde bulunur. Gastrointestinal vagal siniri inhibe ettiği hayvan deneylerinde gözlenmiştir (13). Akut uygulanması yağ tüketimine yol açmıştır.

Anoreksijenik Nöropeptidler

Kokain ve amfetaminle regüle edilen transkript: Hipotalamusun birçok bölgesinde bulunur. Sadece beslenme değil, pekiştirme, ödül, duyuşal işlev, stres ve endokrin regülasyon ile de ilişkilidir. Hayvan deneylerinde leptin ile koordine çalıştığı gösterilmiştir (14).

Melanosit uyarıcı hormon (α -MSH): Leptin etkisiyle anoreksijenik nöronlarda yapımı ve salgısı artan en etkili hormon melanosit uyarıcı hormon (α -MSH)'dur. Bu hormonun öncülü pro-opiomelanokortin (POMC) adı verilen bir peptiddir ve leptin etkisiyle bu öncül; proteolitik olarak parçalanıp α -MSH oluşturur. Bu anoreksijenik nöronların uzantıları hipotalamusta parvisellüler paraventriküler çekirdeğe (PVN) ulaşır ve orada α -MSH reseptörü olan melanokortin 4 reseptörü (MC4R)'nin uyarılmasıyla bir yandan besin alımı azalırken diğer yandan enerji harcanması artar. Bu mekanizmada PVN'den çıkan sinyallerin beyin sapına, omuriliğe, kortekse, talamusa ve hipotalamusla ön hipofizin iletişimini sağlayan portal damarlara ulaşması rol oynar. Çocukluk çağından itibaren obez hastaların % 4' de MC4R mutasyonu saptanmıştır. Farelerdeki melanokortin 4 reseptörü genindeki değişik mutasyonların değişken obeziteye yol açtığı bildirilmiştir (15).

Kortikotropin Releasing Hormon (CRH): Besin alımını azaltır, termogenezi ve sempatik sinir sistemini stimule eder. Mide asidi sekresyonunu ve mide boşalmasını inhibe eder. Fare ve maymunlarda kronik CRH uygulanmasında kilo kaybı ve iştah azalması gözlenmiştir. Leptin uygulanması hipotalamik CRH

seviyesini arttırır ve aynı zamanda ventromedial nükleusta bulunan CRHR2 reseptörlerini stimüle ederek CRH etkisini güçlendirir (16).

Glukagon Benzeri Peptid (GLP): Preproglukagon gen ekspresyonu sadece pankreas alfa hücreleri, gastrointestinal sistem L hücreleri, soliter traktus çekirdeğine (NTS) sınırlıdır. Postranslasyonel işleme sonucu L hücreleri ve NTS'de glisentin, oksintomodülin, glukagon like peptid 1 ve glukagon like peptid 2 oluşur. Glukagon benzeri peptidler glukoz homeostazında, mide boşalmasında, insulin salınımında ve besin alınımında etkilerde bulunurlar (17). GLP'lerin yapılan hayvan deneylerinde hipotalamusta iştahı baskıladıkları gözlenmiştir. GLP-1 antagonistlerinin leptin aracılı anoreksik etkiyi önlemeleri leptinin anoreksik etkisine GLP-1'in de katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Serotonin: Orta beynin dorsal raphe çekirdeğinden köken alıp hipotalamusa uzantılar gönderen sinir hücrelerinde üretilir. Isı, uyku, ağrı, motor aktivite ve iştah düzenleyicisidir. Tokluk duygusunun algılanmasında önemli olup, aynı zamanda yemek öncesi iştahı azaltmaktadır. Bu bağlamda serotonin geri alım engelleyici fenfluramin, ve 5 HT_{2C} agonistleri insanlarda tedavide kullanılmaktadır.

Nörotensin: Hipotalamusta arkuat çekirdek, paraventriküler çekirdek ve dorsomedial çekirdekte üretilir. Yapılan deneylerde gösterilmiştir ki leptin aracılı besin alınımının engellenmesinde nörotensin de aracılık yapmaktadır. Ayrıca intravenöz uygulamada MCH'nin oroksojenik etkisini engellemiştir.

Obezitede Önemli Hormonlar

Leptin: İştahın düzenlenmesi insanlarda santral sinir sistemi düzeyinde olmaktadır ve bu düzenlenmeye aracılık eden başlıca molekül adipositler tarafından üretilen leptindir. Farelerde ob geninin bulunması obezite araştırmalarında çığır açıcı bir olay olmuştur. Ob/ob fareleri ağır obezite, insulin direnci ve hiperfaji geliştirir. Ob geninin ürünü leptin peptididir. İnsanda ise OB geni mevcut olup yağ dokusunda eksprese edilir. Leptin, yağ kütesinin yeterli düzeyde olduğu sinyalinin götürerek besin alınımını kısıtlayan ve enerji harcamasını arttıran mekanizmaları harekete geçirir.

İştahı azaltır, tokluk hissini artırır, sempatik sinir sistemi aktivitesini uyararak kan basıncını, kalp hızını ve termogenezi artırır (18).

İnsülin: İnsülin glukozun yağ hücrelerine girişini sağlayan ve yağ sentezini arttıran hormondur. Glukoz ve lipidlerin kullanımı ve depolanmasını kontrol eden en önemli hormon olduğu için de düzeyleri yağ dokusu hacmine çok duyarlıdır. İnsülin reseptörleri, başta arkuat çekirdek olmak üzere santral sinir sisteminin besin alımını ve vücut ağırlığını kontrol eden bölgelerinde bulunur. İnsülinin hipoglisemi yaratmayan dozları bile bu yolla besin alımını kısıtlayıcı etki oluşturur. NPY ve Galanin'in gen ekspresyonunu inhibe eder. Bunun yanında CCK, CRH ve alfa MSH hormonlarını stimüle eder. Yağ asitlerinin de arkuat çekirdekte birikerek insülin benzeri etki gösterdikleri, obezite durumunda bu bölgedeki uzun zincirli yağ asidi miktarının azaldığı bildirilmiştir.

Kolesistokinin: Besin alımı ile salgılanan bir başka gastrointestinal hormon da kolesistokinin (CCK)'dir. Yağ ve protein içeren besin duodenuma geldiğinde I hücrelerinden kolesistokinin salgılanır. CCK; mide boşalmasını, safra kesesi kasılmasını ve pankreatik enzim salgılanmasını uyarır, bununla birlikte Vagus lifleri yakınında bulunan CCK-1 reseptörlerini uyararak tokluk sinyalinin arka beyine ve hipotalamusa ulaşmasını ve öğün boyutunun azalmış olmasını sağlar. Leptin ve insulin CCK'in bu etkisini güçlendirir.

Ghrelin: Mideden salgılanan ve büyüme hormonu düzeyini de arttıran ghrelin hormonu NPY/AgRP nöronlarını uyarıcı etki gösterir. Ghrelin düzeyi yemeklerden önce artar, yemekten sonra ise azalır (18).

İştah Kontrolü: Enerji homestazını sağlamada karmaşık bir sistem söz konusudur. Öğün büyüklüğü gastrointestinal sistemden çıkan kısa dönem hormonal ve nöral sinyallerle belirlenir. Örneğin kolesistokinin, bununla birlikte ghrelin besin alımının başlanmasında önemlidir. İnsülin ve leptin gibi hormonlar da uzun dönem enerji depolarını belirlemede önemlidir. Enerji depoları azaldığında leptin düzeyi azalır, sonuçta beyinde besin alımını teşvik eden nöropeptid Y, galanin ve agouti ilişkili peptid egemen olur. Alfa MSH, kokain ve amfetamin regüle transkript ve nörotensin gibi besin alımını azaltan nöropeptidler azalır. Leptin ve POMC genindeki mutasyonlar insanda erken ortaya çıkan obezitenin nedeni olarak bulunmuştur.

Termogenez: Normal insanlar alınan enerjiyi ısı oluşumunda ve enerji depolamasında kullanırken obezlerde termogenetik bozukluk olduğu öne sürülmüştür.

Normal bireylerin aşırı yiyecek alınımına vücudun termik etki denilen bir cevabı olmakta ve şahıs normal kilosunu koruyabilmektedir. Soğuğa adaptasyonu sağlayan kahverengi yağ dokusu mitokondriden zengindir ve adaptif termojenezden sorumludur. Perikard çevresinde sinoatrial düğümde, aort boyunca, adrenal gland çevresinde ve sempatik sinir boyunca dağılmıştır. Obezitenin gerek genetik gerekse diyetle ortaya çıkan tipinin gelişmesinde önemli rol oynar. Genetik obez hayvanlarda esmer yağ dokusunda ısı husulünde defekt vardır. Esmer yağ dokusundaki mitokondrilerde bulunan oksidatif fosforilasyonda eşleşmeyi ayıran uncoupling protein 1'in genetik ya da farmakolojik upregülasyonu obezitenin önlenmesinde etkili bulunmuştur (19).

Endokrin Obezite: Cushing sendromunda gövdesel obezite söz konusudur. İnsulinomada insulinin adipotropik etkisi ve aşırı yemek yemeden dolayı obezite bulunur. Hipotiroidi de katabolik aktivitenin azalması obeziteye enden olur. Klinefelter sendromu, Turner hastalığı, erkek hipogonadizmi ve kastrasyonda da obezite görülür.

Psikolojik Faktörler: Obez kimselerin çocukları da obez olmaya eğilimlidir. Aşırı yemek yeme ailenin dinamiklerinin bozulduğunu gösterir. Bazı anne ve babalar kendi doyurulmamış emosyonel gereksinimlerini karşılamak için ya da sevgi ifadesi olarak çocuklarını aşırı besler. Böyle bir çocuk, gerek çocukluğunun ileri devrelerinde ve gerekse erişkin yaşamında genellikle bağımlı bir kişiliğe sahip olur.

Aşırı yemek yeme ve aktivite azalması bazı çevresel emosyonel streslere bir cevap olarak da ortaya çıkabilir. Düşük psikolojik stresi olanlarda kilo alımı daha azdır (20). Sevdiği kişinin ölümü, okul ve iş yaşamında başarısızlık gibi stres yaratan durumlarda; can sıkıntısı ve yalnızlık hallerinde kişiler çok yemek yiyebilir. Özellikle aile içi ilişkilerin batı ülkelerine göre göreceli olarak daha güçlü olduğu ülkemizde bu etken çok güçlü olmamakla birlikte yemek yemeye dayalı kültür anlayışı sonucu obezite sıklığı çok da düşük değildir. Hollanda'da Türk ve Arap göçmenler üzerinde yapılan bir araştırma; yurtdışında yaşanılıyor olmasına rağmen yöresel yemeklerin vazgeçilmez bir değer olarak kaldığını, yemek yedirmenin

Türkler açısından misafir ağırlamanın önemli ve yapılması gereken bir aşama olduğunu ortaya koymuştur (21). Obezitede psikososyal faktörlerin etkili olduğu önemli bir gerçektir. Bu konuda yapılan çalışmalardan çarpıcı bir örnek verecek olursak; Gaziosmanpaşa Üniversitesi tarafından üniversite öğrencileri arasında yapılan araştırmada yemek yeme bozukluğu olan yüzde yirmibeşlik dilimde obzefif kompülsif bozukluk, depresyon ve fobik anksiyete sık olarak saptanmıştır (22).

1.5 Obezitenin Etiyolojisi: Obezite patofizyolojisinde birçok mekanizma öne sürülmüş olmasına rağmen açıklanabilen etiyojik neden % 5 civarındadır. Bunlar arasında ilaç tedavisi, özgün endokrin bozukluklar ve tanımlanmış monojenik sendromlar bulunmaktadır. Geri kalan % 95' lik kısmı enerji alınımı ve harcanmasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

İnsan Obezitesi Nedenleri

Yaygın ya da yaşam tarzı ile ilişkili obezite: (> %95)

Genetik duyarlılık (poligenik)

Obezijenik çevre (enerji aşırı alınması, azalmış harcanması)

Obezojenik İlaçlar

Endokrin Hastalıklar

Hipotiroidi

Cushing Sendromu

Polikistik Over Sendromu

Hipotalamik hastalıklar

Hipofizer hastalıklar: (panhipopitüitarizm, büyüme hormonu eksikliği)

Kalıtsal sendromlar

Prader Willi Sendromu

Bardet Biedl Sendromu

Alström Sendromu

Fragile X Sendromu

Mutasyonlardan dolayı Monogenik Sendromlar

Leptin

Leptin reseptör

Proopiomelanokortin

Prohormon konvertaz-1

Melanokortin 3 reseptör
Melanokortin 4 reseptör

1.6 Obezitenin Komplikasyonları

İnsulin direnci ve tip 2 diyabet: Kilo alımı ile birlikte hiperinsulinemi ve insulin direnci ortaya çıkar. Bunun altında yatan mekanizmalara bakıldığında pek çok şey söylemek olasıdır. İnsulin kendi reseptör down regülasyonunu yapar. Artmış serbest yağ asitleri insulin sekresyonunu bozar. Yağ dokusu tarafından salınan interlökinler; IL-6, TNF alfa ve adipokinler (adiponektin ve rezistin) insulin etkisini modifiye edebilir. Tip 2 diyabetik hastaların % 80 i obezdir.

Üreme bozuklukları: İdeal ağırlığının % 160 üzerinde olan erkeklerde plazma testosteron ve seks hormonu bağlayıcı protein (SHBG) düşer. Adipoz dokuda androjenlerin östrojene dönüşümü artar. Obez kadınlara ise oligomenore mevcut ise polikistik over sendromu (PCOS) söz konusu olabilir. PCOS olan kadınlarda; kilo kaybı ve insulin duyarlılaştırıcı ajanlar normal mens idamesini sağlayabilir. Postmenopozal kadınlarda rahim kanseri sıklığı obezite ile birlikte artmıştır. Bunun etiolojisinde androstenodionun östrojene artmış çevrimi gösterilmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar: Framingham çalışmasına göre obezite kardiyovasküler hastalıklarda (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme) bağımsız bir risk etkenidir. Bel/kalça oranı bu risklerin ortaya konmasında en iyi prediktördür. Kadınlarda vücut kitle indeksi 25'in üzerinde iken kardiyovasküler komplikasyonlar gözlenmeye başlar. Abdominal obezite artmış LDL kolestrol, VLDL, trigliserit ve azalmış HDL kolestrol ile birlikte. Obezite hipertansiyona da eşlik eder. Bunun nedenleri artmış periferel direnç, tuz duyarlılığı, insulin aracılı tuz retansiyonu, artmış sempatik sistem tonusu ve atılmış kardiyak outputdur. Birçok çalışma göstermiştir ki obezite ile birlikte eşlik eden diğer kardiyovasküler risk etkenlerinin etkisi obezite ile birlikte daha da yoğunlaşmaktadır. Bu etkenler arasında sigara içme, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon bulunmaktadır.

Pulmoner Hastalıklar: Azalmış göğüs duvarı kompliansı, nefes almak için artmış iş yükü, artmış metabolik hızdan dolayı artmış dakikalık soluma ve azalmış akciğer kapasitesi obezitenin birçok pulmoner hastalığa zemin hazırlamasına neden olan etkenlerdir.

Safra Taşı: Artmış safra kolesterol salgısı, safra süpersaturasyonu ve artmış safra taşı insidansı obezite ile birlikte. İdeal ağırlığının % 50 üzerinde olanlarda 6 kat artmış semptomatik safra taşı insidansı mevcuttur.

Kanser: Obezite erkeklerde artmış özofagus, kolon, rektum, pankreas, karaciğer ve prostat kanseri ile birlikte. Kadınlarda ise safra kesesi, meme, rahim, rahim ağzı ve yumurtalık kanseri ile birlikte. Kolorektal kanser riski; vücut kitle indeksinde 2 kg/m² ile artış ile % 7 oranında artış göstermektedir. VKİ 29 kg/m² üzerinde olan kişilerde normal kişilere göre kolorektal kanser riski 1.5 kat artmıştır. Burada mekanizma olarak diyetsel faktörler üzerinde durulmaktadır. Aynı zamanda yüksek fiziksel etkinliğin kolorektal kansere karşı koruyucu olduğu bildirilmiş, obezite ve kolorektal kanser birlikteliğinde mekanizma metabolik stres ve kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir. Aynı zamanda artmış insulin ve insulin benzeri büyüme faktörü (İGF-1) düzeylerinin de kanser oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir (23). Obezite gastroözofageal reflüye yol açarak özofageal adenokarsinom riskinde de artış meydana getirmektedir. Hepatosteatozda artış yapmasının sonucu olarak da hepatoselüler kanser gelişimine yol açmaktadır.

Aynı zamanda kanser ilişkili ölümlerde de obezite kolaylaştırıcı bir etken olarak gözükmektedir.

Kemik, eklem ve kutanöz hastalıklar: Osteoartrit, gut, akantozis nigrikans ve venöz staz obezitenin yol açtığı diğer rahatsızlıklardır. Vücut kitle indeksi 35 kg / m² üzerinde olanlarda iki kat artmış osteoartrit riski mevcuttur

Tablo 4: Obezitenin Komplikasyonları

Mekanik	Metabolik	Hormonal
----------------	------------------	-----------------

Osteoartrit	Tip 2 diyabet	İnfertilite
Obstrüktif uyku apnesi	Hipertansiyon	Polikistik over sendromu
Gastroözofageal reflü	Kardiyovasküler hastalık	Kanser sıklığının artışı
Venöz staz	Dislipidemi	Menstrüel bozukluklar
Stres inkontinası	Safra taşı	
Psödötümör Serebri	Psikolojik rahatsızlık	

Tablo 5: Obezite Komplikasyonlarına Yaklaşım

Komorbidite	Öykü	Muayene	İleri Araştırma
Tip 2 Diyabet	Diyabetik semptom ve komplikasyonlar	Akantozis nigrikans Diyabetik komplikasyonlar	Açlık glukoz Oral glukoz tolerans testi İnsülin direnci
Kardiyovasküler hastalık	Anjina Dispne Çarpıntı İnme Klaudikasyo Bilekte şişkinlik	Aritmi Hipertansiyon Kalp yetmezliği Periferik nabızların güçsüzlüğü Periferal ödem	EKG Ekokardiografi 24 saat kan basıncı takibi Koroner ve periferal anjiyografi
Dislipidemi	Önemsiz	Önemsiz	Açlık lipid
Obezite ile ilişkili karaciğer hastalığı	Önemsiz	Önemsiz	Karaciğer işlev testleri Karaciğer görüntüleme Karaciğer biyopsisi
Obstrüktif uyku apnesi	Horlama Apne Günboyu uykululuk	Boyun çevresinin 40 cm üzerinde olması Hipertansiyon	Uyku çalışmaları Gece pulse oksimetri Sürekli pozitif akciğer basıncı (CPAP) denemesi
Gastroözofageal reflü	Göğüs ağrısı Dispepsi	Önemsiz	Endoskopi

	Disfaji (kanserden şüphelen)		
Safra taşı	Yağlı yiyeceklere intolerans	Sağ üst kadrın duyarlılığı	Ultrason veya diğer görüntüleme
Polikistik over sendromu	Düzensiz ya da olmayan mens periyotları	Hirsutizm Akantozis nigrikans	Over ultrasonu Hormon profili (FSH, LH, progesteron, testesteron)
Osteoartrit	Ağrı	Osteoartritik değişiklikler ve deformiteler	X ray görüntüleme Aspirat Effüzyonu

1.7 Obezite Tedavisi: Güncel kılavuzlara göre obezite tedavisinde vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 , bel çevresi kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm üzerinde olanlarda etkin tedavi verilmelidir. Vücut kitle indeksi $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$, bel çevresi kadınlarda 80, erkeklerde 94 cm üzerinde olanlarda daha ılımlı tedavi verilmeli ve yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. Bununla birlikte hipertansiyon veya diyabet gibi risk etkeni varsa 27 kg/m^2 üzerinde etkin tedavi verilmelidir (24).

Tablo 6: Obezitede Tedavi Stratejileri (24)

Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	Diyet tedavisi	Egzersiz	Davranış Tedavisi	İlaç Tedavisi	Cerrahi Tedavi
25-26.9	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Yok	Yok
27-29.9	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Yok
30-34.9	Evet	Evet	Evet	Evet	Komorbidite varsa
35-39	Evet	Evet	Evet	Evet	Komorbidite varsa
>40	Evet	Evet	Evet	Evet	Komorbidite varsa

Davranış Düzenlenmesi: Hastaya yemeğe yol açan durumların listesini çıkarması istenir ve bu durumlarla ilgili davranış değişikliği öğretilir. Uyarı kontrolü, kendini kontrol edebilme, problem çözme, kognitif yeniden yapılanma, sosyal destek, beslenme eğitimi ve fiziksel aktivitede davranış tedavisinin bileşenlerini oluşturur. Ortalama 16-20 hafta süren bir tedavi dönemidir.

Tablo 7: Obezite Tedavisinde Diyet İçeriği (25)

Besin	Önerilen Alım
Toplam Enerji	Günlük alımdan 500-1000 kkal azaltılmalı
Toplam Yağ	\leq Toplam kalorinin %30'u
Doymuş yağ asitleri	Toplam kalorinin % 8-10'u, hiperkolestrolemisi olanlarda %7'nin altına düşürülmeli
Monoansatüre yağ asitleri	Toplam kalorinin %15'ine kadar
Poliansatüre yağ asitleri	Toplam kalorinin %10'una kadar
Kolesterol	< 300 mg/ gün
Protein	Toplam kalorinin % 15'i
Karbonhidrat	Toplam kalorinin % 55'inden fazlası
Lif	1000 kcal için 15 gram
Sodyum klorür	Günde 100 mmol altında (<6 g/gün)
Kalsiyum	Günde 1000- 1500 mg

Diyet: Alınan kalorinin azaltılması önerilir. Alınan kaloriyi günlük 100 kcal azaltmak yılda 5 kg kaybına, 1000 kcal azaltmak haftada 1 kg kaybına yol açar. Genellikle günlük kalori alınımını 600-1000 kcal azaltılması önerilir.

Çok düşük kalorili enerji diyetleri (400-600 kcal/gün) ideal vücut ağırlığının % 130 üzerinde olan kişilere önerilir. Çok düşük kalorili diyetlerin avantajı büyük oranda

kilo kaybedilmesidir. Kan şekeri, kan basıncı, kolesterol düzeyleri düşerken pulmoner fonksiyonlar düzelir. Uyku apnesi haftalar içinde iyileşir. Komplikasyonları ise yorgunluk, kabızlık, adet düzensizliği, kuru cilt ve ishaldir. Bu diyetler ara yeme krizi ile kesildiğinde kolelitiazis ve pankreatit meydana gelir.

Düşük kalorili enerji diyetleri 800 kcal üzerinde olup hangi diyet bileşeninin kısıtlanacağı konusunda çeşitlilikler vardır. Düşük yağ içeren diyetler başarılı bulunmuş ancak sebze, düşük glisemik indeksli karbohidrat ve meyveden zengin diyet de çok tercih edilir olmuştur. Bazı tavsiyeler karbohidratların protein ile yer değiştirilmesi yönündedir. Böylece insulin sekresyonunun minimize edilmesi sağlanacaktır.

Egzersiz: Egzersiz; sağlık ve fiziksel form düzeylerini geliştirmek amacıyla belli bir plan çerçevesinde uygulanan fiziksel aktivitelerdir. Egzersizin kilo kaybını sağlamasından bağımsız olarak metabolik, respiratuar ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi vardır.

2002 yılında “Institute of Medicine” tarafından anlamlı kilo kaybı için günde 60 dakikalık orta derecede yürüyüş önerilmiştir. Kalori alımında artış olmadığı sürece bu şekilde erkekler günde 474 kcal, kadınlar 384 kcal enerji harcamaktadır. Sadece diyet yapan kişide yağ dokusunun yanı sıra kas dokusu kaybı da olur. Aerobik ve anaerobik egzersizler kilo kaybı süresinde kas kütlesini korur ve bu etki kilo kaybı sırasında yapılan egzersizin oranıyla ilişkilidir. “International Association for the Study of Obesity” kilonun korunması için 60-90 dakika orta düzeyde egzersiz önermektedir (Tablo 8). Aerobik egzersizler anaerobik egzersizlere göre daha fazla kilo kaybı sağlar.

Tablo 8: Obezitede Egzersiz Tedavisi (26)

	Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	Öneri
Normal kilolu	20-24.9	≥30 dakika orta düzeyde aktivite
Fazla kilolu	25-29.9	45-60 dakika orta düzeyde aktivite

Obez	> 30	60-90 dakika orta düzeyde aktivite veya 35 dakika ağır egzersiz
-------------	------	---

Obezitede İlaç Tedavisi

İlaç Tedavisi Endikasyonları:

$$VKİ \geq 30 \text{ kg / m}^2$$

VKİ $\geq 25 \text{ kg/ m}^2$ ve obezite ile ilişkili bir komorbid durumun olması

3-6 ay boyunca verilen yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavisine rağmen

<1 kg/ay zayıflaması

a) Santral metabolizmaya etkili ilaçlar

Sibutramin: Sibutramin, sinir terminallerinde norepinefrin, serotonin ve daha az oranda da dopamin geri alım inhibitörü olarak etki gösterir. Serotonin salınımında artışa neden olmaz ve serotonin reseptörleri ile etkileşime girmez. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı gibi yan etkilere serotonin stimülatörlerinin aksine rastlanmamıştır. Noradrenalin düzeyini arttırdığından noradrenalin salınımına bağlı yan etkiler gözlenebilir. Etkisinin daha çok yemenin başlangıcında doygunluk hissini arttırması olduğu öne sürülmektedir (28).

Başlangıç dozu olarak 10 mg önerilir ve alınan cevaba göre titre edilir. Doz arttıkça kilo kaybı da artar, maksimum doz olarak 15 mg önerilmektedir. Obez diyabetik hastalarda sibutramin kullanımı kilo verme, bel çevresinde azalma ve HbA1c'de %1.67 oranında azalma sağlamıştır. *Yan etkileri*; asteni, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, ağız kuruması, rinit ve konstipasyondur. Noradrenerjik etkisi ile kalp atım hızını ve kan basıncını artırır. *Kontrendike olduğu durumlar*; kontrolsüz veya kötü kontrollü hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, inme öyküsü, şiddetli karaciğer ve böbrek hastalığı, gebelik ve laktasyon, periferik arter hastalığı varlığı, selektif serotonin geri alım inhibitörü veya monoamin oksidaz inhibitörü kullanımı. Monoamin oksidaz inhibitörü kullananlarda kesildikten iki hafta sonra sibutramin başlanabilir.

Diğer sempatomimetik ilaçlar: Sempatomimetik ilaçlarda benzetamin, dietilpropion, fendimetrazin ve fentermin norepinefrin gibi etki gösterdikleri için beraber gruplandırılır. Alışkanlık yapıcı etkileri olduğu düşünüldüğü için sadece kısa dönem tedavi için endikasyon almışlardır.

Rimonobant: Endocannabinoid sistemin kannaboid reseptör 1 seviyesinde özgün engellenmesini sağlar. Rimonobant obezite tedavisi ve sigarayı bıraktırıcı etkisi açısından araştırılmıştır. Kilo kaybını sağlayıcı etkisi gözlenmiştir fakat güvenilirliği konusunda tartışmalar vardır. Epilepsi ve intihara eğilimi arttırıcı etkisi olduğu düşünüldüğü için Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite tedavisi veya sigarayı bıraktırıcı etkisi için onay alamamıştır. Avrupa'da ise obezite tedavisi için onay almıştır. Sigarayı bıraktırıcı etkisinden sonra kilo alımı da gözlenebilir. Yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, sersemlik, anksiyete ve ruhsal durum değişiklikleridir. Kontrendike olduğu durumlar; depresyonu olan hastalar çalışmalarda dışlandığı için depresif hastalarda veya antidepresan kullananlarda etkileri bilinmemektedir.

b. Periferik metabolizmaya etkili ilaçlar:

Orlistat: Gastrik ve pankreatik lipazları inhibe eder ve böylece diyetle alınan yağların emilimini bozar. Lipazlarla irreversibl bir kompleks yapar. Trigliserid hidrolizini azaltır. 120 mg'lık kapsülleri günde üç kez yemeklerden beş dakika önce veya yemekle birlikte alınır. Etki süresi orlistat miktarı ve alım süresine ve lipaz sekresyonuna bağlıdır. Orlistat gastrointestinal sistemden minimal olarak absorbe

edilir ve atılımı çoğunlukla feçesle olur. İki yıllık çalışmalarda orlistat plaseboya göre belirgin kilo kaybı sağlamış ve kilo alımı daha az olmuştur. Ayrıca; kolesterol ve HbA1c düzeylerinde de azalmaya neden olur. Özellikle hipertansif hastalarda kan basıncı üzerinde düşürücü etkisi de vardır(29). Malabsorpsiyon, kolestaz ve hipersensitivitesi olanlarda, gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir.

Cerrahi Tedavi: Antiobezite cerrahisi giderek yaygınlaşmasına rağmen cerrahların psikososyal etiyolojiyi göz ardı edebilmesi, cerrahi komplikasyonların varlığı dezavantajları gibi gözükmemektedir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ve vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 üzerinde olan hastalara eğer cerrahi girişimi tolere edebilecek durumda iseler cerrahi önerilmektedir, ancak vücut kitle indeksi $35-40 \text{ kg/m}^2$ arasında olan hastalarda hipertansiyon, pulmoner yetmezlik, diyabet, tromboembolizm gibi durumların varlığı da cerrahi tedavi düşünmemizi sağlar. Obezite tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemler mide restriksiyonu, gastrik by pass ve biliopankreatik diversiyondur.

METABOLİK SENDROM

İlk kez 1988’de Reaven tarafından ve zaman içinde çeşitli organizasyonlar tarafından farklı şekillerde ve farklı isimlerle tanımlanmış olan metabolik sendromun temel bileşenlerini insülin direnci, abdominal obezite, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır.

Bütün dünyada sıklığı giderek artan metabolik sendromun ülkemizde, 30 yaş ve üstü bireylerdeki sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (30).

Tamamı Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) kılavuzunda belirtilen beş kriterden üçünün varlığı yeterli görülmektedir (Tablo 9). Aynı zamanda metabolik sendromu tanımlamada DSÖ ve International Diabetes Federation (İDF) kendi kılavuzlarını geliştirmişlerdir.

İDF 2005 önerilerine göre ülkemizin de bağlı olduğu Avrupa için metabolik sendrom tanı kriterlerinden bel çevresi erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm olarak kabul edilmiştir (31).

Tablo 9: Değişik Kılavuzlara Göre Metabolik Sendrom Tanımlaması

	DSÖ (1999)	ATP-III (2001)	IDF (2005)
Tanım	Diyabet, bozulmuş açlık glukozu,	Aşağıdakilerden 3 ya da daha fazlası	Santral adiposite

	bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ve aşağıdakilerden 2 ya da daha fazlası		
Adiposite oranı	Bel/kalça oranı.: Kadın>0.85 Erkek>0.95 VKİ > 30 kg / m ²	Bel çevresi Kadın >88 cm Erkek>102 cm	Bel çevresi Kadın>80 cm Erkek>94 cm (Avrupalılar için)
Açlık glukozu		≥100 mg/ dl	≥100 mg/ dl ya da diyabet tanısı
Mikroalbuminuri	>20 µg/ dak ya da albumin / kreatininin 30 mg / kg		
Trigliserit	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dl ya da tedavi alması
HDL Kolesterol	Kadın < 39 mg/ dl Erkek < 35 mg/ dl	Kadın < 50 mg/dl Erkek < 40 mg/ dl	Kadın < 50 mg/dl Erkek < 40 mg/ dl
Kan Basıncı	≥140/90 mmHg	≥ 135/85 mm Hg	≥ 135/85 mm Hg ya da tedavi alması

Metabolik Sendrom Bileşenleri

1. İnsülin Direnci

Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur.

Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.

Tanımlamada klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA (Homeostasis model assessment of insulin resistance) formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.

HOMA: açlık insülini (µIu/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405)

İnsülin rezistansı hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon bozuklukları, endotel disfonksiyonu ve albuminuri gelişimine dolayısıyla da kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

Aterogenezisin başlangıcındaki ilk basamaklar dolaşımdaki mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve endotel disfonksiyonudur. Hayvan ve insan deneylerinde insulin rezistansı derecesi arttıkça mononükleer hücrelerin endotele yapışma oranının da arttığı görülmüştür. Endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeyleri insulin rezistansı ile birlikte artar. Ayrıca vasküler adhezyon molekülleri de insulin rezistansı ile birlikte artarak aterogenezisi hızlandırır.

2: Diyabet: Diyabetik hastanın birçoğunda obezite ve bel çevresinin artmış olduğu gözlenmektedir. Kronik hiperglisemi insulin gen ekspresyonunu inhibe eder. Glikozla stimule edilen insulin sekresyonunu bozar. Bununla birlikte insulin direncinin de eşlik etmesi tip 2 diyabet gelişimini kolaylaştırır.

Diabetes mellitus tanı kriterleri:

A. Açlık plazma glukozu değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl = diabetes mellitus (iki kez ölçümle tekrarlanan)

B. OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal

2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz tolerans (BGT)

2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus

3. Hipertansiyon: Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insulin direnci bulunmaktadır. İnsulinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsulin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.

4. Dislipidemi: Metabolik sendromu olan hastalarda genellikle trigliserid düzeyi yüksek; HDL kolesterol ise düşüktür. İleri analiz yapıldığında gözlenmiştir ki aterojenik potansiyeli olan küçük HDL, küçük LDL parçacıkları, artık lipoproteinler ve artmış apolipoprotein B gibi anormallikler de saptanmaktadır.

5.Obezite: Artmış prevalansı, artmış metabolik sendrom prevalansı ile korelasyon göstermektedir.

6. Proinflamatuvar Durum: Artmış C reaktif proetein (CRP) ile karakterize düşük dereceli sistemik inflamasyon yaygın olarak metabolik sendromda gözlenir.

CRP düzeyi arttıkça kardiyovasküler olayların arttığı gözlenmiştir. Adipoz dokuda bol olarak bulunan TNF-alfa, interlökin -6; insulin rezistansına yol açarlar (32). TNF alfa lipid metabolizmasını düzenler. İnsulin reseptör tirozin kinaz aktivitesini azaltır, insulin sinyalizasyonunu ve duyarlılığını inhibe eder, glukoz taşıyıcı proteinleri down regüle eder, pankreatik beta hücre ve endotelial disfonksiyonu artırır. Obezitede hiperinsulinemi ile birlikte TNF alfa düzeyleri korele olarak artmaktadır. Dolaşımdaki interlökin-6 nın % 30 unun kaynağı yağ dokusudur.

7. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı: Hafif yağlanmadan son dönem karaciğer hastalığına kadar değişik spektrumda kendini gösterir.

D VİTAMİNİ

3.1 D Vitamininin Genel Özellikleri

Vitamin D ilk kez yirminci yüzyılın başında morina balık yağının riketsi tedavi edebilecek özellikte bir madde içerdiğinin anlaşılmasıyla keşfedildi. Günümüzde bu maddeyi sadece vitamin olarak nitelendirmek yanlıştır, çünkü deride sentezlenebilmekte ve dışarıdan alım yetersizliği ancak güneş ışığına maruz kalınmadığı zaman önemli olmaktadır. Bununla birlikte Vitamin D vücutta metabolitlerine dönüşerek bir steroid hormon gibi davranmaktadır. Vücut dokularında reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir.

Klasik olarak Vitamin D vücutta kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen önemli bir madde olarak bilinirken artık bugün Vitamin D' nin 30'dan fazla dokuda reseptörünün bulunduğu ve her geçen gün vitamin D ile regüle edildiği anlaşılan genlerin sayısı giderek artmaktadır. Bu da Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasının da ötesinde önemli bir hormon olduğu fikrini güçlendirmektedir (33).

Vitamin D'nin başlıca iki kaynağı deride sentezlenmesi ve gıdalar ile alımıdır. Vitamin D deride güneş ışığı yardımı ile 7-dehidrokolestrolün kolekalsiferole dönüşmesi ile oluşmaktadır. Oluşan vitamin D miktarı; güneş ışığına maruz kalma süresi, iklim özellikleri, maruz kalınan derinin özelliği, hava kirliliği ve güneş ışığının dalga boyu gibi özelliklere bağlıdır. Ön kol ve elin güneş ışığına yaz mevsimi boyunca 10-15 dakika maruz kalması, 5 µg (200 ünite) Vitamin D oluşması için yıl boyu yeterlilik sağlar (34).

Kolekalsiferol karaciğerde hidroksile edilerek 25 (OH) Vitamin D' ye çevrilir. 25 (OH) Vitamin D (kalsidiol) ise böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile proksimal renal tubül epitel hücrelerinde 1,25 dihidroksi Vitamin D' ye çevrilir; ya da 24,25 hidroksi Vitamin D ye çevrilir. Bu hidroksilasyon aşamalarının hepsi P 450 bağımlı steroid hidroksilazla katalizlenir. 1,25 (OH)₂ Vitamin D oluşumu PTH kontrolü altındadır. PTH ise vücuttaki kalsiyum ve fosfor miktarından etkilenir. Genellikle dolaşımdaki 25 (OH) Vitamin D miktarı vücut Vitamin D düzeyini belirlemede marker olarak kullanılır; çünkü klirensi 1,25 (OH)₂ Vitamin D' ye göre daha yavaştır. Yarı ömrü 12 -15 gündür. Bununla birlikte sekonder hiperparatiroidizmde de 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyleri yüksek olarak bulunabilir. Bu gibi durumlarda 1,25 (OH)₂ Vitamin D güvenilir bir marker olmaktan çıkar. 1,25 (OH)₂ Vitamin D'nin yarı ömrü 4 saatten azdır.

Diyetle alınan Vitamin D toplam elde edilen Vitamin D'nin % 30 kadarını oluşturur. Sanayileşmenin etkisi ile Vitamin D'nin besinsel kaynaklardan alınımında artış meydana gelmiştir. Yemeklerle alınan ergokalsiferol benzer hidroksilasyonlar aşamasından geçerek kalsitriolu oluşturur. Ancak oral verilen kolekalsiferol ergokalsiferole göre % 70 daha fazla plazma 25 (OH) Vitamin D düzeyi sağlar.

1,25 (OH)₂ Vitamin D (kalsitriol) biyolojik olarak en aktif Vitamin D derivativesidir. Barsaklarda kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Kemik remodellinginde osteoklast olgunlaşmasını artırır. Kemikte kalsiyum depolanmasını sağlar ve parathormon salgılanmasını baskılar. Daha düşük parathormon düzeylerinin miyokard infarktüsü, inme ve hipertansiyon riskini azalttığı öne sürülmüştür (35). Sato ve ark. tarafından yapılan çalışmada iskemik inme olan kadın hastalarda parathormon düzeyi yüksek saptanmıştır (36). Fujita tarafından öne sürülen "kalsiyum paradoksu" savında vitamin D eksikliği ya da hipokalseminin parathormon düzeyini arttırdığı ve bunun sonucu hücre içi kalsiyum düzeyinin artması ve hücre işlevinin bozulmasına yol açan bir dizi olayı tetiklediği; diyabet,

nörolojik hastalık, malignensi ve dejeneratif eklem hastalığı gibi birçok hastalığın mekanizmasında rol alabileceği belirtilmiştir (37)

Otokrin metabolizmada dolaşan 25 (OH) Vitamin D; 1 hidroksilaz ya da nükleer vitamin D reseptörüne (VDR) sahip hücreler tarafından hücre içine alınır. Dolayısıyla hücreler hematojen dolaşımdan bağımsız olarak kendi kalsitriollerini üretir. 1 alfa hidroksilaz içeren hücre çeşitleri meme, prostat, akciğer, deri, lenf nodları, kolon, pankreas, adrenal medulla ve beyindir. VDR içeren hücreler ise pankreas, monosit, aktive T hücreleri, dönüşmüş B hücreleri, nöron, prostat, aort endoteli, yumurtalık ve hipofiz hücreleridir (38). Dolayısıyla bu hücre çeşitliliğinden yola çıkarak Vitamin D' nin birçok metabolik durum ve hastalığın patofizyolojisinde önemli bir aktör potansiyeli olduğu ortaya konulabilir.

Vitamin D'nin Laboratuvar Düzeyleri: 25 (OH) Vitamin D'nin 20 ng /ml (50 nmol/L) nin altı değerleri Vitamin D eksikliği olarak tanımlanır. Yapılan klinik çalışmalarda 25 (OH) Vitamin D nin 40 ng/ml nin altına düştüğünde PTH düzeyinin artmaya başladığı saptanmıştır (39). Vitamin D düzeyinin 30 ng/ml altı değerler ise Vitamin D yetmezliği, 40-65 ng/ml olması ise yeterli ve güvenilir olarak tanımlanır (40). Vitamin D'nin 150 ng/ml düzeyinden yüksek düzeyinde ise toksik etkiler görülmeye başlar.

Tablo 10: Vitamin D Eksikliğinin Sınıflandırması (41)

Serum 25 (OH) Vitamin D Düzeyi	Tanımlama
<20 ng/ml (<50 nmol/L)	Vitamin D Eksikliği
20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)	Vitamin D yetmezliği
>30 ng/ml (>75 nmol/L)	Yeterli Vitamin D düzeyi

Vitamin D Etki Mekanizması: 1,25 (OH)₂ Vitamin D hücre içine girerek Vitamin D reseptörüne bağlanır. Retinoid reseptörü ile bir heterodimer oluşturarak vitamin responsif bir gen (örneğin osteokalsin, kalsiyum bağlayıcı protein ve 24 hidroksilaz) üzerinde Vitamin D responsif birime bağlanır. Bunun sonucunda transkripsiyon ve translasyon işlemleri meydana gelerek osteokalsin, kalsiyum bağlayıcı protein gibi

proteinler sentezlenir. Kalsiyum bağlayıcı proteinlerin bilinen bir etkisi intestinal kalsiyum emilimini sağlamaktır.

İnsan Vitamin D Reseptörü'nü (VDR) kodlayan cDNA 1988 yılında klonlandı ve diğer steroid reseptörlere benzer olarak nükleer reseptör ailesinden olduğu tasdik edilmiş oldu. Nükleer reseptörler gen transkripsiyonunun ligandla aktive edilen düzenleyicileridir. Transkripsiyonun düzenlenmesinde koregülatuar denilen yardımcı proteinler de rol oynar. Aynı zamanda hormon response element denilen DNA sekanslarına bağlanarak transkripsiyonu sağlar. Vitamin D reseptörü ligand bağlayıcı bölge alfa heliksler dizisinden oluşur ve kristal yapıya sahiptir. Bu yapıdaki değişik mutasyonlar sonucu farklı klinik etkiler ortaya çıkar. Yeni geliştirilen Vitamin D analoglarında yan zincir modifikasyonu yapılarak kalsemik etkinin istenmediği ancak Vitamin D tedavisi gerekebilecek klinik durumlarda kullanılması ön görülmektedir.

Bununla birlikte 1,25 (OH)₂ Vitamin D plazma membran reseptörüne de bağlanarak etki gösterebilir. İkincil mesajcı olarak MAP kinaz ya da cAMP yi kullanır. Bunun sonucunda kalsiyum kanalları aktive edilir. Pankreas beta hücresi, vasküler düz kas, beyin ve monositlerde bu yolak kullanılır.

Etkileşimleri: Barbitüratlar ve diğer antikonvülzanlar sitokrom P 450 sistemini aktive ederek 25 (OH) Vitamin D katabolizmasını artırır. İzonyazid Vitamin D nin karaciğerde hidroksile olmasını önler. Kolestiramin, kolestipol, orlistat ve sıvı parafin Vitamin D'nin absorbe olmasını engellerler. Kortikosteroidler yüksek dozlarda verildiklerinde Vitamin D aracılı kalsiyumun gastrointestinal sisteme alınmasına ve aktif Vitamin D seviyesinin azalmasına neden olur. Vitamin D indirekt olarak kalsiyum kanal blokerlerinin etkisini kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak inhibe eder. Atrial fibrilasyonu olan bir hastanın ritmi verapamil ile kontrol altında iken Vitamin D kullanması ile birlikte atrial fibrilasyon belirginleşmiş ve ritmi ancak intravenöz verapamil ile kontrol altına alınabilmiştir (42).

3.2 D Vitamini Eksikliği

25 (OH) Vitamin D'nin 20 ng/ml altındaki değerleri vitamin D eksikliği olarak tanımlanır. Erişkinlerde osteomalazi (osteoid yapımında azalmadan dolayı) ve myopati gelişmesine neden olur.

Epidemiyoloji: Yaşlı kişiler deride azalmış Vitamin D sentezinden dolayı daha düşük 25 (OH) Vitamin düzeylerine sahiptir. Risk altındaki diğer kişiler ise malabsorbsiyonu olanlar (gastrik by pass cerrahisi, refrakter çölyak) koyu cilt rengine sahip kişiler ve düşük güneş ışığına maruz kalanlardır.

Vitamin D Eksikliğinin Bilinen Klinik Sonuçları: Kalsiyum absorpsiyonu, boyuna kemik büyümesi, osteoblast ve osteoklast fonksiyonu için Vitamin D gereklidir. Vitamin D eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalaziye neden olur. Burada söz konusu olan durum artmış kemik döngüsü, azalmış kemik yoğunluğu ve artmış kırık oranlarıdır. Yaşlılarda düşme ile 25 (OH) Vitamin D arasında negatif bir ilişki vardır. Vitamin D replasmanı kemik yoğunluğu, kırık ve düşme insidansını azaltır. Vitamin D' nin yararlı etkileri 400 -600 IU günlük alımla söz konusu olur.

3.3 D Vitamininin Obezite ve Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Vitamin D ve Obezite: Obez hastalarda vitamin D düzeyinin düşük olması ile ilgili ortaya atılan klasik görüş subkutan yağ dokusunun dolaşımında bulunan Vitamin D'yi sekestre etmesidir. Obezitenin Vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde yaygın olarak gözlenmesi dikkat çekicidir. Kentsel bölgelerde insanların güneş ışığına maruz kalma süreleri daha azdır. Özellikle A.B.D. ve İngiltere'de kalkınma ile birlikte insanların yeme alışkanlıkları da değişmiş olup; D vitamininden zengin balık ve süt ürünlerinin olmadığı bir diyet biçimi yaygınlaşmıştır. Bunun aksine, balık tüketiminin daha fazla olduğu Japon toplumunda, obezite diğer ülkelere göre daha az görülür. Yapılan moleküler çalışmalarda 25 (OH) Vitamin D'nin lipogenezisi engelleyici etkisinin de bulunduğu gösterilmiştir. Farelerde 3T3-L1 pre-adipocyte hücre kültür modelinde, vitamin D reseptör (VDR) uyarılması ile CCAAT enhancer binding protein-alpha (C/EBP alpha) ve peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) ekspresyonu inhibe edilmiş ve PPAR gama ligand aktivitesi azalmıştır (43). Soya fasülyesinde bulunan Genistein adlı izoflavonoid ve Vitamin D kombinasyonu kullanımında preadipositlerde apoptozisin arttığı ve lipid birikiminin önlendiği ortaya konulmuştur (44). 3T3-L1 hücrelerinde kalsitriolun olmadığı durumlarda preadipositlerde bağlanmamış VDR' nin lipogenezisi stimule ettiği gösterilmiştir (45). Kalsitriol ile uyarılan Vitamin D'nin de adipogenezisi inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Yine VDR reseptörünün olmadığı durumda

kalsitriolun VDR yapımını arttırarak ilk 5 günde lipogenetik etkide bulunduğu gözlenmiştir (46). Parikh ve ark. tarafından yapılan araştırmada aynı miktarda UV ışığa maruz kalan obez ve obez olmayan gruplar arasında D vitamini sentez artışı açısından bir fark olmamıştır, ancak oluşan D vitaminin plazmaya geçişi obez kişilerde azalmıştır (47). Konradsen ve ark. 2187 kişilik bir çalışmada vücut kitle indeksi arttıkça 25(OH) Vitamin D ve 1,25(OH)₂ Vitamin D düzeyinin daha düşük olduğunu saptamıştır (48). Yine 66 İspanyالی kadında yapılan incelemede vücut kitle indeksi ile vitamin D düzeyi ters ilişkili olarak bulunmuştur (49).

Tüm bu çalışmaların ışığında Vitamin D'nin obez hastalarda daha düşük olarak bulunduğu gözlenmiştir. Bununla ilgili olarak hayvanlarda yapılan deneylerde moleküler açıklayıcı mekanizmalar Vitamin D' nin lipogenezi düzenlenmesiyle ilgili daha çok klinik araştırmalara gereksinim olduğu açıkça görülmektedir.

İnsulin Sekresyonunun Stimulasyonu: Vitamin D pankreasta nükleer Vitamin D reseptörlerini uyararak insulin salınımında artışa neden olur.

Vitamin D eksikliği olan farelere akut olarak tek doz 1,25(OH)₂ Vitamin D verilmesi insulin sekresyonunu arttırmış, intravenöz glukozaya yanıt olarak kan glukoz cevabını azaltmıştır. Benzer bir cevap Vitamin D eksikliği olan ve 1,25(OH)₂ Vitamin D verilen tavşanlarda da gözlenmiştir (50-51). Bununla birlikte bireysel vaka çalışmalarında vitamin D eksikliği olan kişilerde Vitamin D tedavisinin verilmesi insulin salgılanmasını arttırmıştır (52).

Vitamin D ve Tip 1 Diyabet: *Hayvan Çalışmaları:* 1,25 (OH)₂ Vitamin D ve analogları non obez diyabetik farelerde insulitis ve tip 1 diyabet gelişimini engellemiştir (54). İmmun kökenli diyabeti olan farelerde; 1,25 (OH)₂ Vitamin analogları, inflamasyonun ilerlemesini T lenfositik cevabı engelleyerek durdurmuşlardır (53). NOD farelerinde VDR yok edilmesi tip 1 diyabetin daha ağır seyretmesine neden olmuştur (55).

İnsan Çalışmaları: İnsan çalışmalarında yaşamın erken döneminde artmış Vitamin D alımının tip 1 diyabet riskini azalttığı ortaya konulmuştur. Bir çalışmada morina balık yağı (fazla miktarda Vitamin D içerir) ile beslenen yenidoğanların tip 1 diyabet geliştirme riskinin az olduğu ortaya konulmuştur (56). Benzer şekilde European Community tarafından desteklenen "Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Diabetes" çalışmasında Vitamin D desteği alan çocuklarda %33

oranında çocukluk çağı diyabet gelişiminde azalma söz konusu olmuştur. Vitamin D' nin bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici özellikleri çocukluk çağında tip 1 diyabet gelişiminin engellemesinden sorumlu tutulmaktadır (57).

İnsulin Duyarlılığı Üzerindeki Etkiler: Bu konudaki bulgu ve gözlemler farklıdır. Sıçan yağ hücrelerinde Vitamin D verilmesini takiben in vitro olarak glukoz alınımında azalma gözlenmiştir. Aynı şekilde diyabetik ve vitamin D eksikliği bulunan Asyalı İngiliz vatandaşlarına vitamin D verilmesi insulün sensitivitesini azaltmıştır (58). On erkekten oluşan bir klinik çalışmada ise bu bulguların tersine 25(OH) Vitamin D ile insulün duyarlılığının pozitif ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ancak bu kişilere 18 ay boyunca al fakalsidiol verilmesi insulün duyarlılığını etkilememiştir (59). On tip 2 diyabetik kadından oluşan bir klinik çalışmada bir ay boyunca 25 (OH) Vitamin D verilmiş ve insulün salınımının 1.fazında ve insulün sensitivitesinde artış gözlenmiştir. Ancak bu artış (%21) anlamlı saptanmamıştır (60). Kilo kaybı programında olan 63 premenopozal kadında Vitamin D ve kalsiyum tedavisi verilmiş ve 15 hafta sonrasında plazma glukoz ve insulün konsantrasyonları düşmüştür. Ancak bu düşüş sadece kilo kaybına bağlanmamıştır, bununla birlikte kalsiyum desteği ve vitamin D desteğinin de etkisi olduğu öne sürülmüştür (61). Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize girmekte olan hastalarda Vitamin D tedavisi ile birlikte insulün duyarlılığında ve sekresyonunda artış saptanmıştır (62). Başka bir çalışmada ise 808 nondiyabetik hastada 25 (OH) vitamin D düzeyleri tokluk plazma glukoz konsantrasyonu ve insulün rezistansı ile ters ilişkili olarak bulunmuştur. Aynı zamanda adiponektin ve HDL kolesterol ile ilişkili, trigliserid düzeyi ile ters ilişkili saptanmıştır (63). Uzun süreç etkiler açısından incelendiğinde 524 nondiyabetik kadın ve erkekten oluşan prospektif bir çalışmada 10 yıllık hiperglisemi geliştirme riski başlangıçtaki 25 (OH) Vitamin D düşük düzeyleri ile ilişkili olarak bulunmuştur(64). Dolayısıyla son yıllarda yapılan geniş çalışmalar ile birlikte Vitamin D nin insulün direncini önlediği savı ağırlık kazanmaktadır.

Kardiyovasküler Hastalık: Vitamin D desteği alan kişilerde hipertansiyonun daha az sıklıkla izlendiği gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda düşük Vitamin D'nin yüksek tümör nekroz faktör alfa ve interlökin 6 gibi inflamatuvar markerlarıyla birlikteliği saptanmıştır. Vitamin D desteği bu markerların azalmasını sağlamıştır (65).

1,25(OH)₂ vitamin D ile plazma renin aktivitesi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır(66). Düşük vitamin D düzeyi artmış serum kolesterol düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (67). Vitamin D'nin tip 2 diabet hastalarında makrofaj hücrelerinde kolesterol alımını azalttığı gösterilmiştir (68).

Otoimmün Hastalıklar ve Vitamin D: Romatoid artrit, multipl skleroz ve inflamatuvar barsak hastalıklarında Vitamin D'nin önemli rol oynayabileceğine dair çalışmalar artmaktadır. D Vitaminin de tip 1 T helper hücrelerindeki inflamatuvar yanıtı baskılayarak otoimmün yanıtı engelleyebileceği ortaya konulmuştur. İmmün sistemde monosit, makrofaj ve T lenfositlere bağlanır. Gama interferon ve interlökin-1'i interlökin-6 yoluyla baskılar (69).

Vitamin D ve Depresyon: Mevsimsel affektif bozukluk kış aylarında alevlenen depresyonun bir alt tipi olup güneş ışığı ve düşük 25 (OH) vitamin D ile ilişkilidir. Kırkdört kişiye günde 400-800 IU Vitamin D verilmiş ve 5 günlük destek sonrasında duygu genel durumunun düzeldiği izlenmiştir (70).

Vitamin D ve Osteoartrit: Osteoporozda etkinliği bilinen Vitamin D' nin yetersiz düzeyleri söz konusu olduğunda osteoartritin ilerlediği rapor edilmiştir. Diz osteoartritinin 25 (OH) Vitamin D'nin 36 ng / ml altındaki değerlerinde daha hızlı ilerlediği tespit edilmiştir (71). Başka bir çalışmada ise 25 (OH) Vitamin D nin 30 ng /ml altındaki değerlerde kalça osteoartritinin daha hızlı ilerlediği tespit edilmiştir.

Vitamin D ve Osteoporoz: Kırık riski ve kemik yoğunluğundaki azalmanın Vitamin D eksikliği olan bölgelerde daha fazla görülmesi, kalça kırıklarının vitamin D' nin göreceli olarak az olduğu kış aylarında daha fazla gözlenmesi Vitamin D'nin kemik yoğunluğunu azalmasını ve kırık riskini önlediğine dair ipuçları verir. Nitekim yapılan bazı çalışmalarda da buna paralel sonuçlar taşır. Örneğin dört adet randomize kontrollü çalışmadan oluşan meta analizde günlük 20 mikrogram (800 IU) Vitamin D kullanan 65 yaş üstü bireylerde kalça ve non vertebral kırık riski % 30 oranında azalmıştır (72). Vitamin D aynı zamanda nöromusküler koordinasyonu arttırarak kas fonksiyonunun korunmasına, düşme riskinin ve düşme ilişkili kırık riskinin azalmasına yol açmaktadır. Beş randomize kontrollü çalışmadan oluşan 1237 kişilik bir meta analizde Vitamin D düşme riskini % 20 azalttığı gösterilmiştir (73).

Vitamin D ve Kanser: Epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki daha yüksek miktarda güneş ışığına maruz kalındığında kolon, meme, prostat ve yumurtalık

kanserlerinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Düşük 25 (OH) Vitamin D düzeylerinde prostat kanseri sıklığı daha fazla bulunmuştur. Son yapılan bir randomize çalışmada özellikle gastrointestinal sistem kanserlerinin düşük 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Vitamin D'nin proliferasyon üzerine negatif etkisi de lösemi tedavisinde kullanılabileceğini dşndrmştir (74).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra Şubat 2008' de başlandı. Nisan 2009 tarihine kadar Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran 300 hasta bilgilendirilip onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 2 tanesi vücut kitle indeksinin 60 kg/m^2 üzerinde olması nedeniyle, 7 hastanın parathormon düzeyleri normalin üzerinde bulunduğu için çalışma dışı bırakıldı. 4 hasta ise ötiroid bulunmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Hastaların ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayenesi yapıldı. Hastaların vücut ağırlığı, boy, bel ve kalça çevresi ölçümleri standart tekniklerle yapıldı ve kaydedildi.

Kan basıncı hasta dinlendikten 5 dakika sonra dik halde otururken manşonlu tansiyon aleti ile ölçüldü. Üç ölçüm yapılarak ikinci ve üçüncü ölçümlerin ortalaması kan basıncı değeri olarak alındı. Hipertansiyon tanımlaması için JNC VII (Joint National Committee) rehberi kullanıldı. $140/90 \text{ mm/Hg}$ ve üzeri kan basıncına sahip olanlar ve öyküsünde hipertansiyon mevcut bulunanlar hipertansif kabul edildi.

Vücut kitle indeksine göre vakalar kontrol ve fazla kilolu/ obez olarak ayrıldı. Fazla kilolu ya da obez olan hasta grubu kendi arasında metabolik sendrom olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma 73 kontrol grubu vakası, 94 metabolik sendrom olan fazla kilolu ya da obez ve 120 metabolik sendrom olmayan fazla kilolu ya da obez olmak üzere çalışmaya alındı. Hastaların fazla kilolu ya da obez olarak sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü 1998 tanımlamasına göre yapıldı (Tablo 1).

Çalışmamızda Kullanılan Dışlama Kriterleri:

- ✓ Kalsiyum metabolizmasını ve 25 (OH) Vitamin D düzeyini etkileyen ilaç kullanımı,
- ✓ Vitamin D metabolizmasını etkileyen hastalıkların varlığı,
- ✓ Eski diabetes mellitus öyküsü,
- ✓ Böbrek yetmezliği,
- ✓ Anti hiperlipidemik tedavi kullanımı,
- ✓ Hipotiroidi ve hipertiroidi

Metabolik sendrom kriterleri ATP III 2001 kılavuzu ve bel çevresi için IDF 2005 kılavuzu kullanılarak belirlendi. Mevsim bilgileri Türk Meteoroloji Kurumu verilerine göre Manisa'nın en sıcak ayları olan Mayıs- Ekim ayları yaz, Kasım-Nisan ayları kış olarak kaydedildi. Hastaların 12 saatlik açlık süresi takiben kırmızı kapaklı düz tüplere venöz kan örnekleri alındı. Parathormon tayini için alınan kan örneklerinin laboratuvara çok kısa süre içinde ve buz üzerinde ulaşması sağlandı. Örneklerin transportu 2-4 derece de yapıldı. 4000 rpm de 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrı plastik tüplere ayrıldı. Örnekler -80 derecede saklandı. Serum glukoz, total protein, albumin, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemi kullanan otoanalizörde (Unicel DxC 600/800, Beckman Coulter) enzimatik kolorimetrik yöntem ile, kalsiyum ISE (iyon selektif elektrod) yöntemi ile saptandı. Serum LDL-kolesterol düzeyleri Friedwald formülüne göre hesaplandı: $LDL \text{ kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL kolesterol} + \text{Trigliserid}/5)$. Serum TSH düzeyleri immunoenzimatik sandwich ölçüm yöntemi ile Unicel DXI 800 (Beckman Coulter) otoanalizöründe tayin edildi. Serum parathormon (PTH), insulin ve C peptid düzeyleri kemiluminesans yöntemle, otomatik immunoassay analizör (Immulite-2000, Diagnostic Products Corporation LA, USA) kullanılarak tayin edildi. 25-OH Vitamin D analizi ClinRep HPLC komple kit kullanılarak gerçekleştirildi. Öncelikle örneklerde etkili bir protein presipitasyonu ve daha sonra selektif solid faz

ekstraksiyonu yapılarak vitamin D sonucunu etkileyebilecek (interfere edecek) komponentler uzaklaştırıldı ve çalışılacak analitler konsentre edildi. Daha sonra elde edilen örnekler (Aqilent 1100) UV dedektörlü HPLC sisteminde sıvı mobil faz aracılığı ile sabit kolondan geçirildi ve UV dedektörde 264 nm’de 11 dakika boyunca ölçüm yapıldı. Kalibrasyon yapıp, kontrol serumları çalışılarak çalışmanın güvenilirliği sağlandıktan sonra sonuçlar değerlendirildi ve sonuçlar ng/ml cinsinden verildi. Klinikte insulin direncinin indirekt tespitinde en çok kullanılan yöntem olan HOMA insulin rezistansı (HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment of İnsulin Resistance) değeri $HOMA-IR \text{ değeri} = \frac{\text{Glukoz (mg/dl)} \times \text{İnsulin } (\mu\text{U/ mL})}{405}$ formülü ile hesaplandı.

Çalışmada elde ettiğimiz veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 bilgisayar paket programında değerlendirildi. İstatiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler, pearson korrelasyon testi, student t testi, anova testi, tukey testi, kovaryans analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki farkları belirlemede tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve sürekli değişkenler için independent-t testi kullanıldı. Kategorik veriler için ki kare testi kullanıldı. Verilerin ortalaması \pm standart sapma olarak verildi.

SONUÇLAR

5.1 Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Mevsime Göre Dağılımı

Çalışma grupları metabolik sendrom olan obez, metabolik sendrom olmayan obez ve kontrol grubu olarak belirlendi. Grupların yaş, boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ortalamaları ve cinsiyet, mevsime göre dağılımı Tablo 12’de verildi.

Tablo 12: Hastaların ve kontrollerin demografik özellikleri ve mevsime göre dağılımı*

Parametre	Metabolik Sendrom Olan Obez (a) (n:94)	Metabolik Sendrom Olmayan Obez (b) (n:120)	Kontrol (c) (n:73)	p Değeri	İstatistiksel Sıralama
Yaş (yıl)	46.3±10.4	43.4±11.2	42.6±12.1	0.082	a=b=c
Cinsiyet					
Kadın	62 %65.9)	74 (%68)	45 (%63)	0.401	
Erkek	32 %34.1)	36 (%32)	27 (%37)		
Boy (cm)	164.1±9	163.8±8.2	167.3±8.2	0.007	a=b<c
Vücut ağırlığı (kg)	93±16.7	85.2±14.0	63.6±8.1	0.001	a>b>c
VKi (kg/m ²)	34.3±5.6	31.7±5.0	22.5±2	0.001	a=b>c
Bel Çevresi	110.8±13.1	102.8±11.3	84.6±11	0.001	a>b>c

(cm)					
Mevsim					
Kış	66 (%70.2)	93 (%77.5)	60(%82.2)	0.102	
Yaz	28 (%29.8)	27 (%22.5)	13(%17.8)		

* Cinsiyet ve mevsim dağılımı karşılaştırılması için ki kare testi, diğer parametreler için tek yönlü varyans analizi yapıldı.

5.2 Çalışma Gruplarının Biyokimyasal Veriler Açısından Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri ortalamaları Tablo 13’de verildi.

Tablo 13: Hastaların ve Kontrollerin Biyokimyasal Parametrelerinin Ortalama Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom Obez (n=94)	Metabolik Sendrom Olmayan Obez (n=120)	Kontrol (n=73)	p Değeri	İstatistiksel Sıralama
Açlık kan glukozu (ND* : 65-100 mg/dl)	115.5±38.2	98.5±16	98.4±13.7	0.001	a>b=c
İnsulin (ND: 2.6-24.9 µU/ml)	13.9±6.0	11.1±5.7	8.6±5.2	0.001	a>b>c
C-peptit (ND: 1.1-5.0 ng/ml)	3.1±3.3	2.5±0.9	2.4±4.4	0.203	a=b=c
HOMA (ND <2.7)	4.0±2.2	2.8±1.6	2.1±1.4	0.001	a>b=c
T.Kolestrol (ND: 50-200mg/dl)	212±37.0	199±44.8	198±34.8	0.102	a>b=c
HDL Kolestrol (ND: 29-89 mg/dl)	41.4±10.1	48.9±12.8	49.9±10.4	0.001	a<b=c
LDL Kolestrol (ND: 0-130 mg/dl)	135±32.9	127.0 ±47.6	125.0±31.1	0.239	a>b=c
Trigliserid (ND: 50-200 mg/dl)	162.5±77.2	118.2±58.1	111.6±63.8	0.001	a>b=c
Kalsiyum (ND:8.6-10.0mg/dl)	9.2±0.47	9.3±4.1	9.3±4.8	0.770	a=b=c
Fosfor (ND: 2.4-4.7 mg/dl)	3.5±0.6	3.5±0.5	3.6±0.5	0.929	a=b=c
Alkalen fosfataz (ND:32-191 U/L)	61.5±19.0	60.8±16.5	55.7±18.3	0.051	a=b=c

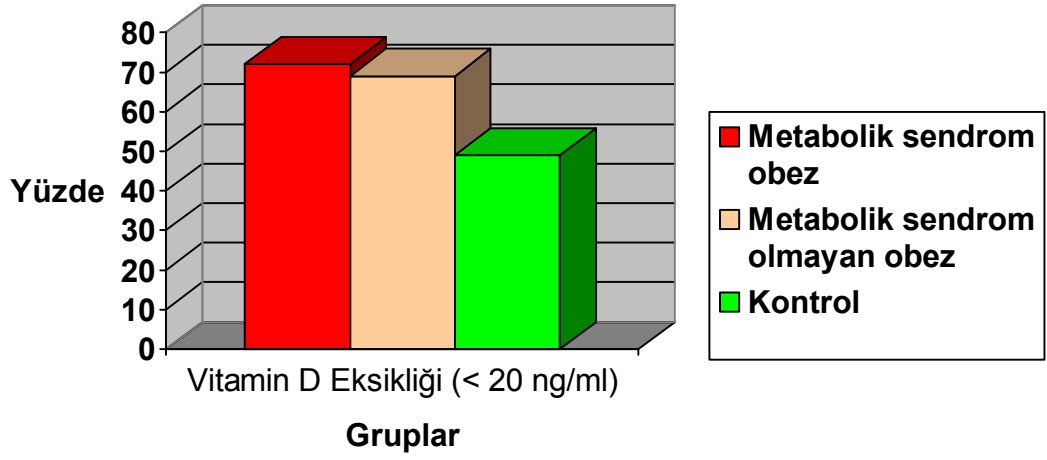
PTH (ND:4.7-114pg/ml)	71.4±31	64.5±26.5	61.5±27	0.157	a=b=c
TSH (ND: 0.34-5.6 uIU/ml)	1.6±0.9	1.5±0.7	1.3±0.7	0.140	a=b=c
Albumin (ND:3.4-4.8 g/dl)	4.0±0.2	4.0±0.5	4.0±0.3	0.719	a=b=c

- ND= Normal Değer

5.3 Hasta ve Kontrollerin 25 (OH) Vitamin D Düzeylerinin Ortalaması

Çalışmaya alınan 287 hastanın 187'sinde 25 (OH) Vitamin D düzeyi eksik olarak saptandı (%65.2). Bu oran metabolik sendrom obez grup için %72.3 (68/94 kişi), metabolik sendrom olmayan obez grup için % 69.2 (83/120 kişi), kontrol grubu için % 49.3 (36/73 kişi) olarak saptandı. Bu oranların karşılaştırılması amacıyla ki kare testi yapıldı ve p değeri 0.006 tespit edildi. Buna karşın tüm çalışma popülasyonunda Vitamin D yeterliliği % 8 (23/287 kişi) olarak saptandı. Bu oran kontrol grubu için %16.4 (12/73 kişi) olarak en yüksek, metabolik sendrom grubunda % 5.3 (5/94 kişi) olarak en düşük saptandı (Tablo 14) .

Gruplarda Vitamin D Eksikliği Yüzdeleri



Şekil 1: Çalışma gruplarının 25 (OH) Vitamin D eksikliği açısından karşılaştırılması

Tablo 14: Çalışma Gruplarının 25(OH) Vitamin D Eksikliği ve Yetmezliği Oranı

Vitamin D düzeyi (ng/dl)	Metabolik Sendrom Obez (n=94)	Metabolik Sendrom Olmayan Obez (n=120)	Kontrol (n=73)	p değeri
<20	68 % 72.3	83 % 69.2	36 % 49.2	
20-30	21 % 22.3	21 % 17.5	25 %34.2	

>30	5 %5.3	6 %13.3	12 %16.4	0.006
Toplam %	100,0	100,0	100,0	

Çalışma grupları arasında serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ortalamaları açısından yaş, cinsiyet ve mevsime göre düzeltme yapılarak karşılaştırma yapıldı (Tablo 15). Mevsim ve cinsiyet açısından gruplar arasında alt sınıflandırma yapılınc da serum 25 (OH) Vitamin D ortalama sıralamaları değişmemiştir (Tablo 16, 17).

Tablo 15: Çalışma Gruplarının 25 (OH) Vitamin D Ortalamaları *

Grup	Vitamin D Ortalaması (ng/dl)	p değeri
Metabolik Sendrom Obez (a) (n=94)	16.8±7.3	0.001 a=b<c
Metabolik Sendrom Olmayan Obez (b) (n=120)	18.3±8.6	
Kontrol (c) (n=73)	21.2±8.9	

* Kovaryans analizi (post hoc karşılaştırma yöntemi Tukey's HSD), testi kullanılmıştır. Yaş, cinsiyet ve mevsime göre düzeltilme yapılmıştır.

Tablo 16: Çalışma Gruplarının Mevsime Göre 25 (OH) Vitamin D ortalaması açısından karşılaştırılması

Grup	Sezon	Ortalama Serum Vitamin D (ng/dl)
Metabolik sendrom obez (n=94)	Kış (n=66)	16.2±6.7
	Yaş (n=28)	18.1±8.5

Non metabolik sendrom obez (n=120)	Kış (n=93)	17.1±8.4
	Yaz (n=27)	22.2±10.9
Kontrol (n=73)	Kış (n=60)	20.1±8.0
	Yaz (n=13)	26.7±10.1

Tablo 17: Çalışma Gruplarının Cinsiyet Açısından 25 (OH) Vitamin D Ortalamalarının Karşılaştırılması

Grup	Sezon	Ortalama Serum Vitamin D
Metabolik sendrom obez (n=94)	Kadın (n=62)	15.5±5.7
	Erkek (n=32)	19.2±8.7
Non metabolik sendrom obez (n=120)	Kadın (n=84)	17.6±8.7
	Erkek (n=36)	19.8±8.8
Kontrol (n=73)	Kadın (n=45)	21.2±9.5
	Erkek (n=28)	21.2±7.9

5.4 Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaş, Cinsiyet ve Mevsime Göre Vitamin D Ortalamaları

Çalışmamızda karıştırıcı faktörler olarak belirlenen yaş, cinsiyet ve mevsime göre tüm çalışma popülasyonu için Vitamin D ortalamaları hesaplandı. Sonuçların istatistiksel karşılaştırılması yapıldı (Tablo 18).

Tablo 18: Yaş, Cinsiyet Ve Mevsime Göre Serum 25 (OH) Vitamin D Ortalamaları

	Vitamin D düzeyi (ng/dl)	p değeri
Yaş[*]		
18-34 (n=67)	19.43±8.52	0.210
35-49 (n=118)	17.55±7.55	
>=50 (n=102)	19.12±9.26	
Cinsiyet^{**}		
Erkek (n=96)	20.3±8.2	0.011
Kadın (n=191)	17.6±8.3	
Sezon^{**}		
Yaz (n=68)	21.3±10.3	0.024
Kış (n=219)	17.7±7.5	

* Tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

** Student's t testi kullanılmıştır.

5.4 Vitamin D ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişki

Gruplardan bağımsız olarak tüm çalışma popülasyonunda Pearson korelasyon testi ile yapılan değerlendirmede 25 (OH) Vitamin D ile Vücut Kitle İndeksi (VKİ) arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki tespit edildi ($r=-0.159$, $p=0.007$).

Vücut kitle indeksine göre gruplar oluşturularak 25 (OH) Vitamin D ortalaması hesaplandı. Yaş ve cinsiyet gibi karıştırıcı faktörleri düzeltme amacıyla kovaryans analizi kullanıldı. Kovaryans analizi sonucunda $p=0.001$ olarak saptandı (Tablo 19).

Tablo 19: Tüm Çalışma Popülasyonunda Vücut Kitle İndeksine Göre 25 (OH) Vitamin D Ortalamalarının Karşılaştırılması

Vücut Kitle İndeksi (kg/ m ²)	Vitamin D Ortalaması (ng/dl)	p Değeri
<25 (n=73)	21.2±8.9	0.001
25-29.9 (n=71)	18.6±8.1	
30-34.9 (n=77)	16.9±8.3	
35-39.9 (n=38)	19.4±8.9	
40 ve üstü (n=28)	14.8±4.5	

Serum 25 (OH) Vitamin D sınıflandırmasına göre vücut kitle indeksi grupları karşılaştırıldı (Tablo 20).

Tablo 20: Serum 25(OH) Vitamin D sınıflandırılmasına göre vücut kitle indeksi gruplarının karşılaştırılması

Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	Vitamin D Düzeyi (ng/dl)			p Değeri
	<20	20-30	>30	
<24.9 (n=73)	36 %49.3	25 %34.2	12 %16.4	0.005
25-29.9 (n=71)	46 %64.8	15 %21.1	10 %14.1	
30-34.9 (n=77)	60 %77.9	11 %14.3	16 %7.8	
35-39.9 (n=38)	21 %55.3	12 %31.6	5 %13.2	
>40 (n=28)	24 %85.7	4 %14.3	0 %0	

5.6 Metabolik Sendrom Bileşenleri ile Vitamin D Düzeyi Arasındaki İlişki

Tüm çalışma populasyonunda Metabolik Sendrom bileşenlerine sahip olup olmadıkları baz alınarak kişiler gruplandırılıp, bu grupların ortalama serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi karşılaştırıldı. (Tablo 21).

Tablo 21: Metabolik Sendrom Bileşenleri İle 25 (OH) Vitamin D Arasındaki İlişki

Metabolik Sendrom Bileşenleri		Vitamin D Ortalaması (ng/dl)	p Değeri
Hipertansiyon	Var (n=90)	17.31±7.54	0.101
	Yok (n=197)	19.1±8.71	
Diyabet	Var (n=24)	17.14±7.09	0.321
	Yok (n=263)	18.75±8.42	
Hipertrigliseridemi	Var(n=92)	17.13±6.9	0.045
	Yok(n=195)	19.2±8.9	
HDL Kolesterol Düşüklüğü	Var (n=142)	17.8±8.3	0.174
	Yok(n=145)	19.23±8.4	

Açlık kan şekeri ile 25 (OH) Vitamin D düzeyi arasında pearson korrelasyon testi ile analiz yapıldığında negatif ilişki bulundu, yalnız bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($r=-0.05$, $p=0.92$). HOMA-IR ile 25 (OH) Vitamin D düzeyi arasında pearson korrelasyon testi ile analiz yapıldığında negatif ilişki bulundu, yalnız bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0.01$, $p=0.96$). Trigliserid ile 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile incelendi. Her iki parametre arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki saptandı ($r=-0,141$, $p=0.018$). HDL kolesterol ile

25(OH) Vitamin D arasında istatistiksel anlamlı olmayan pozitif ilişki saptandı (r=0.65, p=0.276)

Bel çevresi ile 25 (OH) Vitamin D arasında pearson korelasyon testi ile analiz yapıldığında ters ilişki bulundu, yalnız bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (r=-0.60, p=0.285).

Metabolik sendrom bileşenlerinin mevcut bulunup bulunmamasına göre serum 25(OH) Vitamin D düzeyi sınıflandırılması yapıldı (Tablo 22).

Tablo 22: Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Serum 25 (OH) Vitamin D sınıflandırılması açısından irdelenmesi.

Metabolik Sendrom Bileşenleri		Vitamin D Düzeyi (ng/dl)			p değeri
		<20	20-30	>30	
Hipertansiyon	Var (n=90)	67 %74.4	17 %18.9	6 %6.7	0.064
	Yok (n=197)	120 %60.9	50 %25.4	27 %13.7	
Diyabet (Yeni tanı)	Var (n=24)	15 % 62.5	8 % 33.3	1 %4.2	0.305
	Yok (n=263)	172 %65.4	59 %22.4	32 %12.2	
Hipertrigliseridemi	Var(n=92)	64 %69.6	21 %22.8	7 %7.6	0.333
	Yok(n=195)	123 %63.1	46 %23.6	26 %13.3	
HDL Kolesterol Düşüklüğü	Var (n=142)	93 %65.5	29 %20.4	20 %14,1	0,263
	Yok(n=145)	94 %64,8	38 %26,8	13 %9	

5.7: Parathormon ile İlgili Analizler

Parathormon ile 25 (OH) Vitamin D Arasındaki İlişki

Parathormon ile 25 (OH) Vitamin D arasında pearson korelasyon testi ile analiz yapıldığında negatif ilişki bulundu, ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=-1.2$, $p=0.001$).

Parathormonun İle Hipertansiyon Arasındaki İlişki

Sistolik kan basıncı ile parathormon arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ($r=1.2$, $p=0,002$). Diastolik kan basıncı ile parathormon arasındaki ilişki de anlamlı saptandı ($r=0.144$, $p=0.015$). Hipertansiyon bulunup bulunmamasına göre iki grup oluşturularak parathormon ortalamaları karşılaştırıldı (Tablo 34).

Tablo 23: Hipertansiyon Varlığına Göre Parathormon Ortalaması

Grup	Sayı	PTH Ortalaması (pg/ml)	p= (0,005) Student's T testi
Hipertansiyon yok	194	61.9±26.1	
Hipertansiyon var	87	72.0±30.9	

TARTIŞMA

Obezite toplumsal sağlığı etkileyen ve tüm dünyada giderek daha yaygın hale gelen bir hastalıktır. Özellikle teknolojinin gelişmesi ve insan yaşamının hareket sarf edici eylemlere daha az gereksinim duyucu hale gelmesi, beslenme alışkanlıklarında Batı tipi “fast food” yemek kültürüne geçilmesi bu epideminin yaygınlaşmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte ortaya çıkan komplikasyonlar en sık ölüm nedenleri olarak liste başında yerini almaktadır. Hiç kuşkusuz ki bilim dünyası obezitenin yaygınlaşmasını önlemeye seyirci kalmamıştır. Bu klinik duruma neden olabilecek bir çok etken ve mekanizma araştırılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda ortaya çıkan müspet verilere göre obezitede yeni tedavi ajanlarının kullanılması söz konusu olmaktadır ve olacaktır. Sadece tedavi açısından değil koruyucu etkenlerin de açığa çıkarılması önemlidir. Vitamin D geçmişte sadece kas iskelet hastalıkları, mineral metabolizması için önemli bir vitamin olarak bilinirken, günümüzde Vitamin D’nin birçok hastalık patogeneğinde rol oynadığı ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda bugün ki literatürde daha çok destek bulmaya başlayan obez kişilerde Vitamin D’nin düşük olması da araştırılması gereken bir ipucudur. Bunun yeni birçok çalışma ile desteklenmesi ya da bu durumun nedenleri hakkında yeni moleküler yolların ve mekanizmaların ortaya çıkarılması söz konusu olabilir. Bununla birlikte yüz yılın hastalığı denilen ve akabinde önemli bir mortalite nedeni olan obezitenin en sık ve en ölümcül komplikasyonu metabolik sendromun bileşenlerinde de Vitamin D ile ilişkinin birçok çalışmada bulunması ve hatta gerek tip 1 ve gerek tip 2 diyabet

hastalığı ile ilişkilerin ortaya çıkması Vitamin D'nin daha çok araştırılması gereken bir hormon olduğunu ve ileri de bugünkü kullanım endikasyonlarından çok daha geniş endikasyonlara sahip bir ilaç olabileceğini ya da obezite, metabolik sendrom ve diyabet oluşumunu engelleme açısından koruyucu yaşam tarzının güneşlenme, daha çok balık ve süt ürünleri tüketme tarzında yeni bir boyuta bürüneceğinin işaret fişekleri olabilir. Bu bağlamda biz de çalışmamızda obez hastalarda Vitamin D düzeyi ve Vitamin D düzeyi ile Metabolik Sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza ait tüm popülasyonda Vitamin D eksikliğinin son derece yaygın olduğu ortaya çıktı. Manisa'nın en sıcak 6 ayında dahi olgularımızda Vitamin D eksikliği % 54, kış aylarında % 68 oranında saptandı. Tabii ki Vitamin D düzeyini sadece güneş ışığı değil çevresel ve kişisel birçok etken belirler. Bunların başında Manisa halkının kapalı giyinmeyi daha çok tercih etmesi, ve balık gibi D vitamininden zengin besinleri daha az tüketmesi gibi nedenler öne sürülebilir. 2001 yılında Devlet Planlama Teşkilatı'nın yayınladığı Ulusal Gıda Ve Beslenme Stratejisi Çalışma Grubu Raporu'nda Manisa ilinin bulunduğu Ege Bölgesinde sebze tüketimi toplam gıda tüketiminin %26'sını oluştururken balık tüketimi %1 gibi küçük bir rakamı oluşturmaktadır. Süt ve süt ürünleri tüketimi (%13) bakımından Ege Bölgesi Marmara, Karadeniz ve Akdeniz Bölgesi'ne göre daha geridedir. Dolayısıyla Vitamin D'nin zengin olduğu balık ve süt ürünleri tüketimi toplam diyetin %14'ünü oluşturmaktadır (<http://ekutup.dpt.org.tr>). Coğrafi ve iklim özellikleri göz ardı etmek amacıyla yaptığımız incelemede Batı ülkelerinde Türk kökenli göçmenler arasında yapılan araştırmada bu kişilerde 25 (OH) Vitamin D eksikliğinin son derece yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bunun nedeni olarak bu grupta obezitenin yüksek olması, kapalı giyinme, güneş ışığına maruziyetin azlığı ve esmer tenli olmak olarak açıklanmıştır (75). Türk kadınında kapalı giyimle ilgili olarak yapılan çalışmalarda özellikle kolları örtecek biçimde giyinen kadınlarda 25 (OH) Vitamin D düşüklüğü belirgin olduğu saptanmıştır (76). Çalışmamızda mevsimin Vitamin D üzerine olan etkisi incelendiğinde Manisa'nın en sıcak ayları olan Mayıs - Ekim ayları (yaz dönemi) 25 (OH) Vitamin D düzeyi ortalaması Kasım- Nisan ayları (Kış dönemi) 25 (OH) Vitamin D düzeyi ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.02). Aynı zamanda çalışmamızda erkek bireylerde kadınlara göre 25

(OH) Vitamin D düzeyi daha yüksek bulundu (20.3'e karşılık 17.6 ng/dl; p=0.011). Yaş gruplarına göre 25 (OH) Vitamin D düzeyi ortalaması farklı bulunmadı. Oluşturduğumuz çalışma grupları (Metabolik sendrom olan obez, metabolik sendrom olmayan obez, kontrol) yaş ortalaması açısından farklılık göstermeyip, mevsim ve cinsiyet açısından benzer dağılıma sahipti.

Çalışmamızda 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki saptandı ($r=-0.159$; $p=0.007$). Vücut kitle indeksi ile 25 (OH) Vitamin D düzeyi arasındaki negatif ilişki daha önce bir çok çalışmada da ortaya konmuştur (77- 81). Ortaya çıkan bu durum için bir çok açıklama öne sürülmektedir. Bunlar obez kişilerin daha az hareketli oldukları ve daha az dışarı çıktıkları için daha az UV ışığa maruz kalmaları, daha az vitamin D içeren besin tüketmeleri, vitamin D'nin yağ dokusuna dağılımının olması ve böbrekte 1 – α hidroksilaz enziminin etkinliğinin artması şeklinde sıralanabilir. UV ışığa maruziyetin obezitede 25 (OH) Vitamin D oluşumuna etkisini araştıran bir çalışmada UV maruziyet sonrasında deride aynı miktarda 7 dehidrokolestrol oluşmuş olmasına rağmen plazmada 25 (OH) vitamin D miktarında obez grupta daha az artış meydana gelmiştir. Bu da obez bireylerde D vitamininin deriden dolaşıma geçişte bir defekt oluştuğunu düşündürmektedir (82).

Son yıllarda obezite de hem 25(OH) Vitamin D, hem de 1,25(OH) Vitamin D'nin düşük olduğunu gösteren büyük çaplı çalışmaların artarak devam etmesine rağmen bundan otuz yıl öncesinde durum pek böyle değildi. 1982-1988 yılları arasında yapılan dört çalışmada obezlerde artmış 1,25 (OH)₂ Vitamin D'nin lipogenezisi teşvik ettiği ve negatif feedback ile 25 (OH) Vitamin D oluşumunu engellediği öne sürülmüştür (46,83,84,85). Ancak bu dört çalışmanın örneklem sayısı çok düşüktür (on-onaltı arasında); ayrıca bu çalışmalarda kullanılan Vitamin D ölçüm tekniği (protein binding assay) daha az duyarlı ve günümüzde kullanılmayan bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda kullanılan ölçüm tekniği (HPLC) güncel ve sensitif bir yöntemdir. Bu çalışmalara göz atacak olursak; Bell tarafından 1985 yılında yapılan çalışmada 12 kişilik örneklem serisinde 25(OH) Vitamin D düşük bulunmuş bu düşüklük artmış 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin yüksek olmasına bağlanmıştır (46). 1982 yılında Sorensen ve ark. tarafından yapılan diğer çalışmada yine 25 (OH) Vitamin D düşük bulunmuş, 1,25(OH)₂ Vitamin D ise yüksek bulunmuştur (85). Bu

çalışmalarda ileri sürülen bir başka görüş de artmış 1,25 (OH)₂ Vitamin D'nin 25 (OH) Vitamin D oluşumunu baskıladığı ve bu nedenden dolayı obez hastalarda 25 (OH) Vitamin D'nin düşük olduğudur. Halbuki 302 kişiden oluşan 2004 yılında bir çalışmada hem 25 (OH) Vitamin D hem de 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi RIA yöntemi ile değerlendirilmiş; her ikisi de obez hastalarda düşük olarak bulunmuştur (47). Dolayısıyla obezitede artmış 1,25 (OH)₂ Vitamin D'nin düşük 25 (OH) Vitamin D'ye sebep olduğu olası bir mekanizma olarak ileri sürülmemektedir. 25 (OH) Vitamin D'nin düşük olması parathormon düzeyini arttırarak 1,25 (OH)₂ Vitamin D artışına yol açar. Ancak bu çalışmada PTH düzeyleri yüksek bulunmakla birlikte 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada intact PTH düzeyi ölçülmüştür. Konradsen ve ark. tarafından yapılan 2186 kişiden oluşan 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada yine VKİ ile hem 25 (OH) Vitamin D hem de 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi arasında negatif ilişki bulunmuştur (48). Bu çalışmada VKİ 39.9 kg/m²'nin üzerinde olanların 25 (OH) Vitamin D ortalaması VKİ 25 kg/m²'nin altında olanlara göre % 24 oranında daha düşük iken, bizim çalışmamızda bu oran %30 olarak saptanmıştır (Tablo 19). 2009 yılı Eylül ayında yayınlanan 517 Hispanik ve 439 Afrika kökenli Amerikan vatandaşı üzerinde yapılan 5 yıllık çok merkezli bir çalışmada başlangıç 25(OH) Vitamin D ve 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi ölçülmüş ve 5 yıl sonrası bu ölçümler tekrarlanmıştır. Başlangıçtaki her iki hormon düzeyi de VKİ indeksi ile negatif ilişkili olmasına rağmen beş yıllık adipozite değişimi ile ilişkili bulunamamıştır (86). Obez olmayanlarda da Vitamin D'nin etkileri merak edilmiş ve non obez 180 kadın ve 201 erkek Lübnanlı üniversite öğrencisi üzerinde çalışma yapılmıştır. Vakalar normal vücut ağırlığında olmasına rağmen 25 (OH) Vitamin D; VKİ ile negatif ilişkili bulunmuş, aynı zamanda adiponektin ve HDL kolestrol ile istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda VKİ'si normal olan grupta VKİ ile 25 (OH) Vitamin D arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.2). Yine 25 (OH) Vitamin D ile HDL kolestrol arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır.

Kilo kaybı ile 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan çalışmada 200 fazla kilolu hastaya 12 ay boyunca Vitamin D tedavisi verilmiş; plasebo grubu ile arasında kilo kaybı açasından fark olmamıştır. Ancak Vitamin D verilen grupta PTH, trigliserid ve TNF alfa düzeyinde daha belirgin düşme

gözlenmiştir (88). Bizim çalışmamızda da 25 (OH) Vitamin D; parathormon ve trigliserid düzeyleri arasında kuvvetli negatif ilişki bulunmuştur. Halbuki Danimarka'da Pakistanlı göçmenler üzerinde yapılan bir araştırmada (89 kadın; 84 erkek) Vitamin D takviyesi lipid profilinde her hangi bir değişiklik sağlamamıştır (89). Kilo kaybının Vitamin D ile ilişkisini araştıran bir başka çalışmada 63 fazla kilolu ya da obez hastada 15 haftalık zayıflama programında kalsiyum ve vitamin D takviyesi yapılanlarda kilo kaybında plaseboya göre önemli bir değişiklik olmamıştır; ancak daha öncesinde çok az kalsiyum tüketimi olan hastalara (<600 mg/gün) kalsiyum ve vitamin D takviyesi daha belirgin kilo kaybına neden olmuştur. Burada kilo kaybına neden olarak iştah mekanizmasında yağ tüketme isteğinin azalması gösterilmiştir. Dolayısıyla Vitamin D ve kalsiyum takviyesinin yağ tüketme iştahı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (90).

Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet ve mevsim etkisini elimine etmek için yapılan kovaryans analizi sonucu vücut kitle indeksi ile vitamin D arasındaki ilişkinin bu parametrelerden bağımsız olduğu gözlenmiştir ($p=0.001$). Çalışmamızda ortaya konulan bu ilişki vücut kitle indeksi gruplara ayrıştırıldığında gruplar arasında fark olarak kendini göstermektedir. Vitamin D eksikliğinin %69.2 olarak saptandığı 3262 kişilik bir olgu serisi (98) ile karşılaştırıldığında çalışmamızda Vitamin D eksikliği tüm vakalar toplamı için %65, metabolik sendrom olan obez grup için %72, metabolik sendrom olmayan obez grup için %69 tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 'nin üzerinde olanlarda 25 (OH) Vitamin D düzeyi ortalaması 14.77 ng / ml saptanmıştır. Bu grup için 25 (OH) Vitamin D eksikliği % 85.7 tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 altında olanlara göre 25 (OH) Vitamin D düzeyi %30 daha düşüktür, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Vücut kitle indeksi $25-30 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlara göre 25 (OH) Vitamin D düzeyi %18 daha düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p =0.04$). Vücut kitle indeksi $35-40 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlara göre 25 (OH) Vitamin D düzeyi %27 daha düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p =0.02$). Aynı zamanda çalışmamızda vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 üzerinde olanlarda Vitamin D yetmezliği veya eksikliği % 100 olarak saptanmıştır.

Moleküler açıdan incelenecek olduğunda vitamin D' nin adipositlerde kalpain ve kaspaz 12'yi aktive ederek apoptozisi arttırdığı öne sürülmüştür (91). Foss

tarafından bahsedilen ‘Kış Yanıt’ savında düşük sıcaklıklarda fizyolojik ısının sağlanması sağ kalım açısından önemlidir. Vücut kitlesi çevresel ısı iletkenliğini azaltır. Hayvanlarda düşük sıcaklıklarda titreme (shivering) için insulin direnci, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ile metabolik yakıtlar oluşturulur. Oluşan bu metabolik durumun bileşenleri metabolik sendrom bileşenlerine uymaktadır. Metabolik sendromun bu bileşenleri sayesinde hayvanlarda soğuktan korunmak için yapılan shivering (titreme) esnasında hayvanlar metabolik gereksinimlerini karşılayabilmektedirler. Kalsidiol düzeyinin azalması AgRP/NPY yolağını aktive; POMC / CART yolağını inhibe ederek iştah artışını ve enerji harcanmasının azalmasını sağladığı öne sürülmüştür (92). Farelerde 3T3-L1 pre-adipocyte hücre kültür modelinde, vitamin D reseptör (VDR) uyarılması ile CCAAT enhancer binding protein-alpha (C/EBP alpha) ve peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) ekspresyonu inhibe edilmiş ve PPAR gama ligand aktivitesi azalmıştır (45). Soya fasülyesinde bulunan Genistein adlı izoflavonoid ve Vitamin D kombinasyonu kullanımında preadipositlerde apoptozisin arttığı ve lipid birikiminin önlediği ortaya konulmuştur (44).

Buna karşın Zemel ve ark. tarafından yapılan in vitro çalışmalarda (93,94,95) 1,25 (OH)₂ Vitamin D’nin doza bağımlı olarak intraselüler kalsiyumu arttırarak gliserol 3 fosfat dehidrogenaz aktivitesini arttırıp; izoproterenolle stimule edilen lipolizin inhibe edildiği gösterilmiştir. Bundan dolayı 1,25 (OH)₂ Vitamin D’nin lipogenezisi sağladığı belirtilmiştir. Ancak lipogenezisi artışına neden olabilecek kalsiyum artışı D vitamini eksikliğine de bağlı olarak artmış parathormon yüksekliği ile de olabilir. Ayrıca son zamanlarda yapılmış olan geniş ölçekli çalışmalarda 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi obezlerde düşük bulunmuştur (47,48,49,82,86).

Vitamin D ile obezite arasındaki negatif ilişkiyi açıklamada öne sürülen mekanizmalardan biri de obez kişilerin daha az Vitamin D ve kalsiyum içeren besinler tüketmesidir. Bu amaçla yapılmış olan 9552 kişiden oluşan bir çalışmada vücut kitle indeksi arttıkça kişilerin daha az Vitamin D ve kalsiyum içeren yiyeceklere yöneldiğini ortaya koymuştur. Kısacası obez kişilerin yeme alışkanlıklarında daha çok karbonhidrat ve yağ içeren gıdalar bulunduğundan bu kişilerin günlük besinlerde Vitamin D ve kalsiyum alma olasılığı düşük bulunmuştur (95,96). Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP) plazmada Vitamin D sterollerin ana taşıyıcısıdır.

Karaciğerde sentezlenip albumin ve alfa-feto proteine benzemektedir. Travma ve hamilelikte artar. Vitamin D eksikliği olanlarda ya da Vitamin D tedavisi alanlarda VDBP düzeylerinde her hangi bir anormallik saptanmamıştır (97,98)

Çalışmamızın esas amaçları metabolik sendrom olan ve metabolik sendrom olmayan obezlerde 25 (OH) Vitamin D düzeyini değerlendirmek ve Vitamin D'nin metabolik sendrom patogenezinde rol alıp almadığını ortaya koymaktır. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında Metabolik Sendrom grubunda 25 (OH) Vitamin D eksikliği ya da yetmezliği (<30 ng/ml) yüzdesi en yüksek olarak saptandı (89 kişi, % 94.6). Metabolik sendrom ile Vitamin D arasındaki ilişki araştırıldığı 3762 kişiden oluşan bir olgu serisinde, metabolik sendrom olanlarda daha düşük 25 (OH) Vitamin D tespit edilmiştir(99). Bizim çalışmamızda; metabolik sendrom grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Diyabetik olmayan 524 hastadan oluşan bir çalışmada 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ölçülmüş, bizim çalışmada olduğu gibi 25 (OH) Vitamin D düzeyleri erkeklerde ve yaz ayında daha yüksek bulunmuştur. 10 yıllık takipleri yapılan hastaların 10 yıl boyunca hiperglisemi ve insulin direnci geliştirme riski ile 25(OH) Vitamin D düzeyi negatif ilişkili bulunmuştur (100). Hyponen ve ark. tarafından yapılan 6810 hastadan oluşan kesitsel bir çalışmada hem 25 (OH) Vitamin D, hem de IGF-1 düzeyi metabolik sendromda daha düşük bulunmuştur. Yalnız IGF-1 ile metabolik sendrom arasındaki negatif ilişki 25 (OH) Vitamin D'nin düşük düzeylerinde söz konusu olmaktadır. Dolayısıyla bu da IGF'in metabolik sendrom ile ilişkisinin 25(OH) Vitamin D ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (101). Üçüncü Ulusal Sağlık Ve Beslenme Araştırmasına (NHANES III) katılan 8241 kadın ve erkekte metabolik sendrom olanlarda 25(OH) Vitamin D düşük bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmamızda da olduğu gibi trigliserid ile 25 (OH) Vitamin D arasında negatif ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte hiperglisemi ile 25 (OH) Vitamin D negatif ilişki saptanmıştır (102). Yine 2003-2004 yılında yapılan NHANES çalışmasına katılmış olan 1977 kişinin 25 (OH) Vitamin D düzeyi; vücut kitle indeksi ve metabolik sendrom ile negatif ilişkili bulunmuştur. Yaşlı kişilerde PTH ve metabolik sendrom arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. PTH düzeyi kan basıncı ile ilişkili bulunmamıştır (103). Bizim çalışmamızda ise sistolik ve diastolik kan basıncı ile pozitif ilişkili bulundu. Üniversite öğrencileri üzerinde yapılan başka bir çalışmada 25 (OH) Vitamin D;

vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve bel çevresi ile negatif ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda kadın vakalarda insulin direnci ile 25(OH) Vitamin D ilişkili bulunmuştur (104).

Metabolik sendrom parametreleri açısından tek tek incelemeye tabi tutulduğunda bazı parametrelerle 25 (OH) Vitamin D arasında ilişki saptandı. Bu parametreler tek tek irdelendiğinde 25 (OH) Vitamin D ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Halbuki literatürde 25 (OH) Vitamin D eksikliği hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir; Forman ve ark. tarafından yapılan 1484 kadından oluşan bir çalışmada kan basıncı yüksekliği 25 (OH) Vitamin D'nin düşük düzeyi ile uyumlu bulunmuştur (105). Triglisericid düzeyi açısından yapılan karşılaştırılmada çalışmamızda 25 (OH) Vitamin D ile triglisericid arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki saptanmıştır (r:-1,41; p:0.018). Triglisericid ile 25 (OH) Vitamin D ilişkisini gösteren bir çalışmada 200 fazla kilolu hastaya 12 ay boyunca Vitamin D tedavisi verilmiş; plasebo grubu ile arasında kilo kaybı açısından fark olmadığı, ancak Vitamin D verilen grupta PTH, triglisericid ve TNF alfa düzeyinde daha belirgin düşme olduğu gözlenmiştir (88). NHANES III çalışmasında da Vitamin D ile triglisericid düzeyi arasında negatif ilişki bulunmuştur (102).

Parathormon ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç bazı geniş prospektif hipertansiyon çalışmalarının sonuçları ile uyumludur (59,106). Paratiroid bezi normal olan deneklere on iki gün boyunca PTH infüzyonu uygulanması hipertansiyon gelişmesine neden olmuştur (106). Bununla ilgili olarak paratiroid bezden salınan paratiroid hipertansif faktör ve endotelin, düşük 25 (OH) Vitamin D ve hipertansiyona neden olan artmış tuz alımının diüretik etkisiyle idrarda fazla kalsiyum atılması ve bunun sonucunda paratiroid hormonun artması suçlanmıştır. Hipertansif (Joint National Committee 7'ye göre kan basıncının 130/85 mm Hg'dan yüksek olması) hastalarda parathormon düzeyi ortalaması çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur. Parathormon ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında bulduğumuz ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p=0,01 ve 0.015). Otuz üç kişiden oluşan çalışmada primer hiperparatiroidi ve hiperkalsemisi olan olgularda tansiyon değerleri alfakalsidiol (günde 1mcg) 6 ay boyunca uygulanması sonucunda düşmüştür (59). Bizim çalışmamızda 25 (OH)

Vitamin D ile sistolik kan basıncı arasında negatif ilişki saptanmış ancak bu anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmamızın zayıf noktalarından birisi 25 (OH) Vitamin D'nin bir kişi için tek bir mevsimde tek bir değer olarak bakılmasıdır. Literatürde 2009 yılında yapılan bir araştırmada özellikle vücut kitle indeksi yüksek olan kişilerde mevsimsel farklılığın daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (108). Bu farklılığın önüne geçmek amacıyla kişi sayısını fazla tutarak hem yaz hem de kış için ayrı ortalamalar almayı sağladık ve yaptığımız analizlerde mevsimi karıştırıcı faktör olarak gösterdik. Yaptığımız analizlerde 25 (OH) Vitamin D eksikliği açısından gruplar arası sıralama yaz ve kış mevsimleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde sıralamada değişiklik olmadı .

Sonuç olarak çalışmamızda metabolik sendrom olan obez hasta grubunda, metabolik sendrom olmayan obez hasta ve sağlıklı gruplara göre 25 (OH) Vitamin D düzeyi daha düşük saptandı.

Yine çalışmamızda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile VKİ ve trigliserit düzeyi arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki olduğu gösterildi. Bu sonuçlar literatürdeki birçok çalışmanın sonuçları ile uyumaktadır.

25(OH) Vitamin D düzeyinin metabolik sendrom olan obez hasta grubunda daha düşük bulunması Vitamin D eksikliğinin metabolik sendrom patogenezinde alabileceğini düşündürmekle birlikte bu konuda daha fazla hasta içeren kapsamlı, uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Metabolik sendrom olan obez; metabolik sendrom olmayan obez ve normal vücut ağırlığında olan sağlıklı bireylerde serum 25 (OH) Vitamin D düzeyini, 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile vücut kitle indeksi, plazma lipidleri ve insulin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmaya 94 metabolik sendrom olan obez, 120 metabolik sendrom olmayan obez hasta ve 73 sağlıklı birey alındı.

Çalışmaya alınan bireylerin 25(OH) Vitamin D ortalaması 18.5 ± 8.4 ng/dl, metabolik sendrom olan obez hastalarda 16.8 ± 7.3 ng/dl, metabolik sendrom olmayan obez hastalarda 18.3 ± 8.6 ng/dl ve kontrol grubunda 21.2 ± 8.9 ng/dl olarak saptanmış olup, 25 (OH) Vitamin D düzeyi metabolik sendrom olan obez grupta en düşük ve kontrol grubunda en yüksek değerde tespit edildi. İstatistiksel farklılık açısından analize tabi tutulduğunda kontrol grubu ile hem metabolik sendrom olan obez; hem de metabolik sendrom olmayan obez grup arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.016$).

Vücut kitle indeksi ve trigliserit düzeyi ile serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulundu. 25(OH) Vitamin D ile insulin rezistansı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif ilişki tespit edildi. 25 (OH) Vitamin D ile HDL kolestrol arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif ilişki tespit edildi.

Sonuç olarak 25(OH) Vitamin D düzeyinin metabolik sendrom olan obez hasta grubunda daha düşük bulunması Vitamin D eksikliğinin metabolik sendrom patogenezinde rol alabileceğini düşündürmekle birlikte bu konuda daha fazla hasta içeren kapsamlı, uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

SUMMARY

This study aimed to investigate and compare serum 25(OH) Vitamin D level in metabolic syndrome obese, non metabolic syndrome obese and healthy patients, and also we aimed to investigate relationship between serum 25(OH) Vitamin D and body mass index, serum lipids, insulin resistance. Study population contained three groups; 94 patients who were diagnosed as obese metabolic syndrome, obese nonmetabolic syndrome 120 patients, 73 healthy control subjects. Demographic properties (mean age, gender and seasonal distribution) were similar between groups.

In this study mean serum 25 (OH) Vitamin D level of population was 18.5 ± 8.4 ng/dl. This mean level had been 16.8 ± 7.3 ng/dl for metabolic syndrome obese patients, 18.3 ± 8.6 ng/dl for non metabolic syndrome obese patients and 21.2 ± 8.9 ng/dl for healthy control subjects. Mean serum level of 25 (OH) Vitamin D was the highest in control group and was the lowest in obese metabolic syndrome group. When groups were compared with each other; statistical significant difference was found between obese metabolic syndrome group and control group ($p=0.001$), also between obese nonmetabolic syndrome group and control group ($p=0.014$).

Negative correlation between body mass index, triglyceride and serum 25 (OH) Vitamin D level was found. There has been found negative correlation between insulin resistance and 25(OH) Vitamin D level, but this was not statistically significant. Also there has been insignificant positive correlation between 25(OH) vitamin D and HDL cholesterol.

Therefore serum 25 (OH) Vitamin D was lowest in obese metabolic syndrome patients, this suggests us 25(OH) Vitamin D deficiency plays a role in metabolic

syndrome pathogenesis; but more detailed and long term studies are needed to clarify this issue.

Keywords: Vitamin D, Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance

KAYNAKLAR

1. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28(7):1769-78.
2. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NUT/NCD/98.
3. Han TS, Lean MEJ. Anthropometric Indices of Obesity and Regional Distribution of Fat Depots. In: P. Björntop eds. *International Textbook Of Obesity*, 1st ed. Sweden: JohnWiley & Sons Ltd, 2001:59.
4. Gruson E, Montaye M, Kee F, et al. Anthropometric assessment of abdominal obesity and coronary heart disease risk: the PRIME study. *Heart*. 2009;28 (Epub ahead of print)
5. Han TS, Lean MEJ. Anthropometric Indices of Obesity and Regional Distribution of Fat Depots. In: P. Björntop eds. *International Textbook Of Obesity*, 1st ed. Sweden: JohnWiley & Sons Ltd, 2001:52.
6. Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
7. Weinberg DH, Sirinathsinghji DJ, Tan CP, et al. Cloning and expression of a novel neuropeptide Y receptor. *J Biol Chem* 1996;271:16435-8.

8. Gerald C, Walker MW, Criscione L, et al. A receptor subtype involved in neuropeptide-Y-induced food intake. *Nature* 1996; 382:168-71.
9. Hakansson M, De Lecea L, Sutcliffe JG, et al. Leptin receptor- and STAT3 -immunoreactivities in Hypocretin/Orexin neurones of the lateral hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1999;11:653-63.
10. Mitch CH, Leander JD, Mendelsohn LG, et al. 4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl) piperidines: opioid antagonists with potent anorectant activity. *J Med Chem* 1993; 36(20):2842-50.
11. Shaw WN. Long-term treatment of obese Zucker rats with LY255582 and other appetite suppressants. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46(3): 653-9.
12. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al, Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;12;410(6830):822-5.
13. Zhenjun T, Ronald F, Chunhui J, et al. Galanin inhibits gut-related vagal neurons in rats. *J Neurophysiol* 2004;91(5):2330-43.
14. Niimi M. The role of anorectic and orexigenic peptides (CART, NPY etc), *Nippon Rinsho* 2001; 59(3):443-8.
15. Meehan TP, Tabeta K, Du X, et al. Point mutations in the melanocortin-4 receptor cause variable obesity in mice. *Mamm Genome* 2006;17(12): 1162-71.
16. Richard D, Rivest R, Naimi N, et al. Expression of corticotropin-releasing factor and its receptors in the brain of lean and obese Zucker rats. *Endocrinology* 1996; 137:4786-95.
17. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones as peripheral anti obesity targets. *Current Drug Targets CNS Neurologic Disorders* 2004; 3(5): 379-88.
18. Obici S. Molecular targets for obesity, therapy in the brain. *Endocrinology*; 2009; 150(6):2512-7.
19. Kozak LP, Anunciado-Koza R. UCP1: its involvement and utility in obesity. *International Journal of Obesity* 2008;32, 32-38.
20. Mond J, Buettner PG, Paxton SJ, et al. Better psychological health is associated with weight stability in women with eating disorders. *Eating Weight Disorders*. 2009; 14(1):13-22.
21. Nicolaou M, Doak CM, van Dam RM, et al. Cultural and social influences on food consumption in dutch residents of Turkish and Moroccan origin: a qualitative study. *J Nutr Educ Behav* 2009 ; 41(4):132-41.

22. Celikel FC, Cumurcu BE, Koc M, et al. Psychologic correlates of eating attitudes in Turkish female college students. *Comprative Psychiatry* 2008;49(2): 188-94.
23. Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem* 2009;115(2):86-96.
24. Wiesner S, Jordon J. Managing Obesity: General Approach and Lifestyle Intervention. In Williams G, Frühbeck G, eds. *Obesity Science To Practice*, 1st edition. Wiley- Blackwell, 2009:394.
25. Wiesner S, Jordon J. Managing Obesity: General Approach and Lifestyle Intervention. In Williams G, Frühbeck G, eds. *Obesity Science To Practice*, 1st edition. Wiley- Blackwell, 2009:399.
26. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003; 4(2): 101-14.
27. Wiesner S, Jordon J. Managing Obesity: General Approach and Lifestyle Intervention. In Williams G, Frühbeck G, eds. *Obesity Science To Practice*, 1st edition. Wiley-Blackwell, 2009:409.
28. Bray G.A, Blackburn G.L, Ferguson J.M. et al., Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7:189-198.
29. Lucas KH, Kaplan-Machlis B. Orlistat--a novel weight loss therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35(3): 314-28.
30. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15.
31. International Diabetes Federation, New diagnostic criteria for metabolic syndrome Access in: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.
32. Ridker PM, Buring JE, Cook NR. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–7.
33. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552–572.
34. Mason P. Vitamin D function and uses. *The Pharmaceutical Journal* 2006; 277: 227- 30.

35. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004; 11(1): 69-74.
36. Sato Y, Kaji M, Metoki N, et al. Does compensatory hyperparathyroidism predispose to ischemic stroke? *Neurology* 2003; 60(4): 626-9.
37. Fujita T. Calcium paradox: consequences of calcium deficiency manifested by a wide variety of diseases. *J Bone Miner Metab* 2000;18(4):234-6.
38. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):888-94.
39. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353
40. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
41. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
42. Bar D, Gasiel Y. Calcium and calciferol antagonise effect of verapamil in atrial fibrillation. *Br Med J Clin Res Ed* 1981; 16;282(6276):1585–1586.
43. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev* 2008;66(1):40- 6.
44. Rayalam S, Della-Fera MA, Ambati S, et al. Enhanced effects of 1,25(OH)₂D(3) plus genistein on adipogenesis and apoptosis in 3T3-L1 adipocytes. *Obesity* 2008;16(3):539- 46.
45. Blumberg JM, Tzamei I, Astapova I, et al, Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem* 2006;281(16):11205- 13.
46. Bell NH, Epstein S, Greene A, et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370–373.
47. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. Serum 1,25-Vit D and Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004,89(3):1196-9.
48. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, et al. 1,25-hydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *European Journal of Nutrition* 2008;47(2):87-91

49. Rodríguez-Rodríguez E, Navia B, López-Sobaler AM, et al. Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity* 2009; 17(4):778-82.
50. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209(4458):823-5.
51. Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984;115:191-7.
52. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgrad Med J* 1994;70(824):440-3.
53. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:258-61.
54. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003;417:77-50.
55. Gregori S, Giarratana N, Smioldo S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;51:1367-74.
56. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-34.
57. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51-4.
58. Taylor AV, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998;74(872):365-6.
59. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, et al. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 1989;11:141-7.
60. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57:258-61.

61. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, et al. 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 –9.
62. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995;47:200–6.
63. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009 ;139(2):329-34.
64. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. 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):2619-25.
65. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006;92(1):39-48.
66. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Int Med* 1986;105:649–54.
67. Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996;89:579–89.
68. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, et al. 1,25(OH) vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;120(8):687-98.
69. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(8): 404-12.
70. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135(4):319-23.
71. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum* 1999;42(5):854-60.
72. Vieth R. The role of vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Ann Med* 2005; 37: 278– 285.
73. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Staehelin HB, et al. Effect of Vitamin D on Falls. *JAMA* 2004;291(16):1999-2006.

74. Nowak D, Stewart D, Koeffler HP. Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. *Blood* 2009 16; 113(16): 3655-65.
75. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17(8):1133-40.
76. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000 23(3):173-7
77. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, et al, Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endo Metab* 2003; 88:157–161.
79. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F ,et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009;29(9):3713-20.
80. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endo Metab* 2004 89: 1196–9.
81. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, et al, Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008: 47:87–91.
82. Moan J, Lagunova Z, Lindberg FA, et al. Seasonal variation of 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;13(3-5):217-21.
83. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, et al. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988: 43:199–201.
84. Zamboni G, Soffiati M, Giavarina D, Tato L. Mineral metabolism in obese children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:741–74.
85. Hey H, Stockholm KH, Sorensen OH, et al Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 1982;6:473–479.
86. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, et al. Association of Plasma Vitamin D Levels with Adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3306-13.
87. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009;160(6):965-71.

88. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89 (5):1321-7.
89. Andersen R, Brot C, Mejborn H, et al. Vitamin D supplementation does not affect serum lipids and lipoproteins in Pakistani immigrants. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(9):1150-3.
90. Major GC, Alarie FP, Doré J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Br J Nutr* 2009;101(5):659-63.
91. Igor N, Sergeevy. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces Ca²⁺-mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;19;384(1):18-21.
92. Foss Y.J., Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses* 2009;72(3):314-21.
93. Zemel MB 2002 Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 21:146S–151.
94. Zemel MB, Norman AW, Okamura WH et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001;15:2751–53.
95. Zemel MB, Shi H, Greer B, et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;4:1132–38.
96. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr* 2003;133(1):102-6.
97. Haddad J.G, Walgate J. , Radioimmunoassay of the binding protein for vitamin D and its metabolites in human serum: concentrations in normal subjects and patients with disorders of mineral homeostasis. *J Clin Invest* 1976;58:1217–22
98. Winters SJ, Chennubhatla R, Wang C, et al. Influence of obesity on vitamin D-binding protein and 25-hydroxy vitamin D levels in African American and white women. *Metabolism* 2009;58(4):438-42.
99. Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009;32(7):1278-83.
100. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. 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: 2619-25.

101. Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, et al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008; 57: 298–305.
102. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S.adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1228–1230.
103. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER 3rd:Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 41–48
104. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S,et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population.. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(6):965-71.
105. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008;52(5): 828-32.
106. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, et al. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986;2: 360–70.

