



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**2014 YILINDA ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİKLERİNDE İNSÜLİN
DİRENCİ OLAN HASTALAR İLE SAĞLIKLI BİREYLERİN D
VİTAMİNİ DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya KAYA BABIRHAN

Ankara, 2016



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

2014 YILINDA ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİKLERİNDE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN
HASTALAR İLE SAĞLIKLI BİREYLERİN D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya KAYA BABIRHAN

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ahmet KESKİN

Ankara, 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bünyesinde bulunmaktan mutluluk ve gurur duyduğum Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına, bizi her zaman güler yüzle karşılayıp ilgiyle dinleyen; samimiyetini, bilgi ve tecrübelerini ve desteğini bizlerden esirgemeyen değerli hocam, eğitim sorumlumuz Doç. Dr.Mehmet UĞURLU'ya ve eğitim görevlimiz Doç. Dr.Yusuf ÜSTÜ'ye

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, her konuda desteğini gördüğüm, emeğini ve vaktini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ahmet KESKİN'e,

İlk günden bugüne desteğini ve samimiyetini hiç esirgemeyen; sözleri ve tecrübesiyle ufkumuzu genişleten özgüvenini, kararlılığını, hastalarına yaklaşımını, işindeki titizliğini hayranlıkla izleyip takdir ettiğim yardım destek ve tecrübelerine her zaman ihtiyaç duyacağım Başasistan Uzm. Dr. İrep KARATAŞ ERAY'a Başasistan Uzm. Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ'a uzmanlık eğitimim sürecinde bizlere yol gösteren, Yrd. Doç. Dr. Tuncer KILIÇ'a ve Yrd. Doç. Dr. B. Furkan DAĞCIOĞLU'na,

Asistanlık süresince yapmış olduğum rotasyonlar sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma; uzmanlarıma; asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık hayatımı daha güzel kılan, iyi kötü tüm süreçlerde yanımda olduklarını hissettiren Uzm Dr.Emel Alptekin, Dr.Pınar ÇELİKER SAĞIROĞLU, Dr.Pınar İLHAN, olmak üzere, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emek ve fedakarlıkları olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme,

Uzmanlık eğitimim süresinde, tez aşamasında ve tüm sıkıntılı anlarımda yanımda olan, kahrımı çeken, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Mehmet BABIRHAN 'a

Kimi sabah erkenden uyandırdığım, ya da nöbetlerim nedeniyle yalnız bırakmak zorunda kaldığım varlığıyla dünyamı aydınlatan, yaşama sevincim oğlum Anıl Kaya 'ya,
Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Derya KAYA BABIRHAN

Ankara, 2016

ÖZET

Tüm dünyada D vitamini eksikliği yaygın bir sağlık problemidir (1). İnsülin direnci, insülin yapım yeri olan pankreasın β - hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde etkilerini oluşturuncaya kadar olan herhangi bir aşamada ortaya çıkabilecek etki azalması olarak tanımlanabilir (6). D vitamininin, insülin direncinin yol açtığı hastalıkları önlediği, eksikliğinin ise hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Polikliniklerimizde çok sayıda D vitamini eksikliği ve insülin direnci olan hasta takip edilmektedir. Bu çalışmada retrospektif olarak dosya kayıtları incelenerek insülin direnci olan hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, D vitamini düzeyleri ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Poliklinikleri'ne (Çukurambar Semt Polikliniği, İçişleri Bakanlığı Semt Polikliniği, TEDAŞ Semt Polikliniği, Danıştay Semt Polikliniği) 01.01.2014 ile 01.01.2015 tarihleri arasında başvuran insülin direnci olan hastalar ile sağlıklı bireyler dahil edildi. 34743 hastadan serum D vitamini düzeyi bakılan 6182 hasta dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesine dayanan kesitsel ve gözlemsel bir çalışmadır. Kayıtlar değerlendirilirken hastalardan 18 yaş altı, hipotiroidi, diabetes mellitus, esansiyel (primer) hipertansiyon, kronik iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi, kronik karaciğer hastalıkları tanıları olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Dosya kayıtlarında plazma açlık insülin ve plazma açlık glukoz düzeyi de mevcut 669 çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm hastaların insülin direnci HOMA yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Polikliniğimizde D vitamini seviyesi çalışılan 6182 kişiden 1254 kişi ilkbahar mevsiminde değerlendirilmiş, bunların % 25.1 şiddetli eksik, % 50.5 eksik, % 14.8 yetersiz, % 9.6 normal saptanmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen 669 hastadan 56' sının serum D vitamini seviyesi (% 8.4) normal (≥ 30 ng/ml) olarak bulunmuştur. 418' inde (% 62.5) insülin direnci saptanmazken, 251 hastada insülin direnci saptanmıştır.

2014 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Poliklinikleri'nde insülin direnci olan hastalar ile sağlıklı bireylerin D vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda D vitamini düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p 0.533).

Ülkemizde birçok sebeple bireyler güneş ışınlarından yeteri kadar faydalanamamaktadır. Bu sebeple D vitamini eksikliği sık görülmektedir ve bu kişilere D vitamini destek tedavisi başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: D vitamini eksikliği, İnsülin direnci, Aile hekimliği

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a common health problem all around the world. Insulin resistance is the location of the release of insulin production on pancreatic β -cells. Until this resistance develops its effects in target cells, it can be defined as the reduction effects that may occur at any stage. Vitamin D prevents diseases caused by insulin resistance, and its deficiency causes to facilitate the diseases. In our outpatient clinics, we follow up many patients with vitamin D deficiency and insulin resistance.

In this research, we aimed to present demographic properties, other diseases, and vitamin D levels of patient who has insulin resistance and compare them with healthy individuals by investigating their records retrospectively.

In this study, we compare the patients who applied to Family Medicine Clinics of Ankara Atatürk Education and Research Hospital between 01.01.2014-01.01.2015, that have insulin resistance with healthy individuals. This is a cross-sectional and observatory research conducted by retrospectively investigating records of 6182 patients who were screened for serum vitamin D levels. We excluded the patient whose age < 18 and who have hypothyroidism, diabetes mellitus, essential (primary) hypertension, chronic ischemic heart disease, hyperlipidemia, chronic liver disease diagnosis. We include the 669 patient who have fasting plasma glucose and fasting plasma insulin. We used the homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR).

In our clinic, we studied vitamin D levels assessed in spring 1254 people among 6182, of which 25.1 % severe deficiency, 50.5 % deficiency, 14.8 % insufficiency, and it was found as 9.6 % of normal.

56 patients among 669 patients evaluated in our study's serum vitamin D level (8.4 %) normal (≥ 30 ng /mL). 418's (62.5 %) were not detected insulin resistance, beside this insulin resistance was detected in 251 patients, respectively. In 2014 at Ankara Atatürk Education and Research Hospital Research Family Medicine clinics, there was no significant relationship between insulin resistance in patients with healthy individuals of vitamin D (p 0.533).

Many people in our country do not benefit adequately from the sun. Therefore, vitamin D deficiency is common, and it is suggested that treatment with vitamin D supplementation should be started.

Key words: Vitamin D deficiency, Insulinresistance, Family medicine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D Vitamini	3
2.1.1. D Vitamini Kaynakları	3
2.1.1.1 Besinsel	3
2.1.1.2. Güneş	4
2.1.2. D Vitamini Sentez Ve Metabolizması	5
2.1.3 D Vitamini Reseptörleri	5
2.1.4 D Vitamini Oluşumuna Etki Eden Faktörler	6
2.1.4.1. Enlem ile Mevsimsel Değişiklikler	7
2.1.4.2. Melanin	7
2.1.4.3. Yaş	8
2.1.4.4. Güneş Gören Cilt Alanı	8
2.1.4.5. Güneş Koruyucu Kremler	9
2.1.5. D Vitamininin Fonksiyonları	9
2.1.6. D Vitamini Düzeyleri	10

2.1.7. D Vitamini Gereksinimi	11
2.1.8. D Vitamini (25(OH)D) Ölçüm Yöntemleri	11
2.2. D Vitamini Eksikliği	11
2.2.1. Klinik Tanı	13
2.3. D Vitamini İle İlişkili Durumlar	13
2.3.1. D Vitamini ve Osteoporoz	13
2.3.2. D Vitamini ve Kanser	14
2.3.3. D Vitamini ve Otoimmün Hastalıklar	14
2.3.4. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar	14
2.3.5. D Vitamini ve Üreme Sistemi	15
2.3.6. D Vitamini ve Romatolojik Hastalıklar	15
2.3.7. D vitamini ve Deri Hastalıkları	16
2.3.8. D Vitamini ve Nörodejeneratif Hastalıklar	16
2.3.9. D Vitamini ve Hematolojik Hastalıklar	17
2.3. 10. D Vitamini ve Solunum Sistemi	17
2.3.11. D Vitamini ve Allerji	17
2.3.12. D Vitamini ve Gebelik	18
2.3.13. D Vitamini ve Obezite	18
2.3.14. D Vitamini ve İnsülin Direnci	19
2.4. D Vitamini Eksikliği/Yetmezliği Tedavisi	19
2.5. İnsülin	20
2.5.1. İnsülin Direnci	21
2.5.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi	21
2.5.2.1. Homa Modelinin Fizyolojik Temeli	21

2.5.3. İnsülin Direnci Fizyopatolojisi	22
2.5.4. İnsülin Direnci Etyolojisi	24
2.5.5. Karaciğer ve İnsülin Direnci	27
2.5.6. Kas -Yağ Dokusu ve İnsülin Direnci	27
2.5.7. Beyin ve İnsülin Direnci	28
2.5.8. Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci	28
2.5.9. Yağ Asitleri, Lipid Metabolizması ve İnsülin Direnci	28
2.5.10 İnsülin Direnci Prevalansı	29
2.5.11. İnsülin Direncinde Diyet Tedavisi	30
2.5.11.1 Enerji	30
2.5.11.2 Protein	30
2.5.11.3. Yağ	30
2.5.11.4. Karbonhidrat	30
2.5.11.5. Tuz	31
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	32
3.1 Olgular	32
3.2 İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48
8. EK	60
9. ÖZGEÇMİŞ	61

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH)D	: Kalsitriol
25(OH)D	: Kalsidiol
Ca	: Kalsiyum
DHC	: Dehidrokolesterol
DM	: Diabetes mellitus
EGIR	: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
HDL	: Yüksek dansiteli protein
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
İL	: İnterlökin
IR	: İnsülin Direnci
IRS	: İnsülin reseptör substrat
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MS	: Multipl skleroz
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
RA	: Romatoit Artrit
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TNF	: Tümör nekrozis faktör
UV	: Ultraviyole
VDR	: Vitamin D reseptör

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. D Vitamini Besinsel Kaynakları ve Besin İçindeki Miktarları	4
Tablo 2. VDR Bulunan Dokular	6
Tablo 3. Mevcut Vitamin D Preparatlar	20
Tablo 4. İnsülin Direnci ve Kompansatuar Hiperinsülinemi ile İlişkili Bozukluklar	24
Tablo 5. Tüm Hastalarda Serum D Vitamini Cinsiyet Dağılımı	34
Tablo 6. Tüm Hastalarda Serum D Vitamini Mevsimsel Dağılımı	35
Tablo 7. Tüm Hastalarda Açlık Plazma Glukozu Cinsiyet Dağılımı	36
Tablo 8. Hastaların D Vitamini Dağılımı	36
Tablo 9. Hastaların Cinsiyetine Göre D Vitamini Dağılımı	37
Tablo 10. Hastaların Yaş Gruplarına Göre D Vitamini Dağılımı	38
Tablo 11. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Açlık Plazma Glukoz Dağılımı	39
Tablo 12. Hastaların İnsülin Direnci Varlığı ile D Vitamini Dağılımı	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada D vitamini eksikliği yaygın bir sağlık problemidir (1). Normal şartlarda güneş ışınlarının etkisi ile insan vücudunda bulunan D vitamininin % 90-95'i deride sentezlenebilmektedir (2). Ancak sanayileşmiş bölgelerdeki hava kirliliği ve güneş koruyucu kremlerinin kullanılması güneş ışınlarından yeterince faydalanmayı engellemektedir. Ayrıca artan kentleşmenin ev dışındaki faaliyetleri azaltması, koyu cilt rengine sahip olma, kapalı giyinme, düşük sosyoekonomik düzey, D vitamini ve kalsiyumdan fakir gıdalarla beslenme gibi durumlar D vitamini eksikliğine neden olabilmektedir (3).

D vitamininin sentezinde deri, karaciğer ve böbrek görev almaktadır(1,4). D vitamininin görevi sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmek olmayıp, aynı zamanda pro-apoptotik, anti-enflamatuar ve immün-modülatuar özelliklere sahip olduğu da bilinmektedir. D vitamini eksikliği osteoporoz, sekonder hiperparatiroidi, dislipidemi, obezite, insülin direnci, hipertansiyon gibi birçok sağlık problemi ile ilişkili olduğu gibi kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırmaktadır. Aynı zamanda diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (2).

D Vitamini eksikliğinde, hiperglisemi, HbA1C düzeyinde ve insülin direnci insidansında da artış görülmüştür. Chiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (5).

İnsülin direnci, insülin yapım yeri olan pankreasın β -hücrelerinden salınmasından, hedef hücreler de etkilerini oluşturunca kadar olan herhangi bir aşamada ortaya çıkabilecek etki azalması olarak tanımlanabilir (6). İnsülin ile uyarılan glukozun karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişteki direnç (insülin direnci) birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır (7).

Vitamin D'nin muhtemel etki mekanizması insülin sekresyonunun uyarılması ve insülin duyarlılığı lehinedir. Vitamin D'nin pankreas beta hücrelerindeki nükleer reseptörlerini etkileyerek insülin sekresyonunu arttırdığı düşünülmektedir (8). Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) kılavuzunda; metabolik sendrom tanımlamasında insülin direnci sendromu isminin kullanılmasını önerilmektedir (9,10).

D vitamininin, insülin direncinin yol açtığı hastalıkları önlediği, eksikliğinin ise hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. D vitamini eksikliği birçok hastalığa neden olup aynı zamanda da önlenebilir bir durum olması nedeniyle hizmet ettiği nüfusun sağlık sorunlarını yakından takip etme imkanı olan aile hekimlerinin yaklaşımı sonucu, üzerinde birinci basamakta hassasiyetle durulan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Polikliniklerimizde çok sayıda D vitamini eksikliği ve insülin direnci olan hasta takip etmekteyiz. Bu çalışmada insülin direnci olan hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, tedavi süreçleri, sağlıklı bireyler ile D vitamini düzeyleri retrospektif olarak dosya kayıtlarını inceleyerek karşılaştırması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

D vitamini, bir ön hormondur. Sekosteroid yapıda ve yağda eriyen vitaminler olan A, E, ve K vitaminleri arasında bulunmaktadır (11). Kolekalsiferol (D₃) hayvansal D vitamini, ergokalsiferol (D₂) ise bitkisel kaynaklı D vitamini olarak adlandırılır. Fakat kolekalsiferol (D₃) ve ergokalsiferol (D₂) arasında metabolik bir fark yoktur (12).

Normalde insan vücudunda bulunan D vitamininin % 90-95'i, güneş ışınlarındaki 280-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınların etkisi ile deride sentezlenir. Aslında güneş ışığına maruziyet engellenmediği sürece vücudun ihtiyacı olan D vitamini deride sentezlenmek suretiyle karşılanabilir (13).

Vitamin D₃ en fazla somon, uskumru, ringa balığı gibi yağlı balıklarda, karaciğer ve yumurta sarısında bulunur (12,14). Vitamin D₃, vitamin D₂'den 5–10 kat daha etkilidir (15). Ticari olarak elde edilen vitamin D₃, ciltte bulunan 7-dehidrokolesterolden sentezlenir ve ya lanolinden sağlanır. Her iki formu da D vitamini desteklerinde ve gıda zenginleştirilmesinde kullanılır (12).

2.1.1. D Vitamini Kaynakları

D vitamini çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken, ihtiyacın büyük kısmı ciltte doğal olarak bulunan 7-DHC'den mor ötesi ışınlarının etkisi ile sentezlenerek karşılanmaktadır. Yıl içinde D vitamin üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur (16,17).

2.1.1.1 Besinsel

Yaz aylarında yeterli, düzenli güneşlenilse bile, D vitamini depoları kış mevsimi süresince yetmeyebilir. Ayrıca kuzey enlemlerinde kış boyunca görülen güneş ışığı D vitamini üretimini sağlamak için yeterli değildir (18). Bu nedenle besinsel D vitamini önem kazanmaktadır. D vitamini açısından zengin olan çok fazla besin yoktur, ancak

somon, uskumru, ringa balığı gibi yağlı balıklar, balık ciğeri ve yumurta sarısı D vitamini açısından zengin sayılabilecek besinlerdir (19).

Tablo 1.D Vitamini Besinsel Kaynakları ve Besin İçindeki Miktarları(100 gr içindeki değerler) (20)

Sığır eti	15 IU	Morina balığı karaciğer yağı	24000 IU
Yılan balığı	200 IU	Tam yumurta	36 IU
Uskumru	345 IU	Yumurta sarısı	20 100 IU
Sardalya(konserve)	184 IU	Süt kreması	50 IU
Ton balığı(konserve)	144 IU	Tereyağı	35 IU
Somon(pişmiş)	360 IU	Peynir	12 IU

2.1.1.2. Güneş

D vitamini ihtiyacının % 95 kadarı, güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenen formu kolekalsiferol (vitamin D₃) dür. Vitamin D düzeyini belirlemede UV ışığa maruz kalma şekli ve süresi etkilidir. Güneş ışığında üç tür ultraviyole ışın vardır. UV-A ışını uzun dalga (320-400 nm) boyundadır ve deriye penetre olarak melanositleri etkiler, melanoma kanseri yapabilir. Güneş kremi UV-A ışını engelleyemez. Bu ışın camı kolaylıkla geçer. Cildin vitamin D yapmasını UV-B ışını sağlar. UV-B kısa dalga boyundadır (280-320 nm) ve güneş yanığına neden olur. Fakat deriye penetre olmaz. Güneş kremi bu ışını engelleyebilir. UV-B ışını camı geçemez. Doğal olarak camın arkasından aldığımız güneş ışını vitamin D sentezinde etkili değildir. UV-C ışını en kısa dalga boyundadır (200-280 nm) dünya yüzeyine erişmez. Güneş ışınlarının yeryüzüne eğik veya dik geliyor olması yeryüzüne ulaşan UV radyasyon miktarını etkiler (21).

2.1.2. D Vitamini Sentez Ve Metabolizması

Previtamin D₃ deride bulunan provitamin D₃ olan 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole (UV) ışınları tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile sentezlenir (14,22). Diyetle alınan D vitamini ise proksimal ince barsaktan emilir, şilomikronlara eklenerek lenfatik sisteme, buradan da venöz sisteme geçer (12,23). Diyetle alınan veya endojen olarak vücutta yapılan vitamin D₂ ve vitamin D₃ yağ hücrelerinde depo edilmekte, gerektiği vakitte dolaşıma salınmaktadır (12). D vitamini metabolitleri kanda "Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP) ile taşınır (22). Ciltte sentezlenen ve ya diyetle vücuda alınan D vitamini biyolojik olarak etkisiz olduğundan aktive olması gerekmektedir. Previtamin D₂ ya da D₃ karaciğerde vitamin D-25-hidroksilaz tarafından hidroksilasyonuna uğrayarak 25(OH)D'ye (25Hidroksikolekalsiferol=kalsidiol) dönüşür. 25(OH)D böbrekte bulunan 25(OH)D 1- α -OHaz (CYP27B1) enzimi ile tekrar hidroksilasyona (D vitamininin halkasının 1. karbon atomunun α pozisyonuna bir OH grubu katılır) uğrayarak biyolojik olarak aktif formu olan 1,25 (OH)₂D (=1,25-dihidroksikolekalsiferol=kalsitriol) haline dönüşür (12,23,24).

Fazla miktardaki 1,25(OH)₂D vitamini, 24-hidroksilaz (CYP24R) salınımını arttırmakta ve 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevrilip safraya atılmaktadır (12). 1,25(OH)₂D₃ metaboliti, 25(OH)D'den 100-500 kez daha aktiftir. 25(OH)D dolaşımdaki esas formdur, inaktiftir ve plazma miktarı 1,25(OH)₂D₃'ün yaklaşık 1000 katıdır (14).

2.1.3 D Vitamini Reseptörleri

D vitamini metabolitleri, etkilerini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleusda bulunan Vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. Vitamin D reseptörü, steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler ailesindedir. 1,25(OH)₂D₃, intrasellüler reseptör proteinleri ile non-kovalent bağlanır. Bu kompleks hedef hücrelerin nükleusunun DNA'sı ile birlikte bulunur ve gen transkripsiyonunu selektif tarzda hızlandırır (12,26).

VDR'ler; Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda (barsak, kemik, böbrek), normal dokularda (beyin, prostat, akciğer, kolon,cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi,

pankreas beta hücreleri, gonadlar, iskelet kası,dolaşımdakimonositler ve aktive T ve B lenfositlerde) ve kanser hücrelerinde bulunur (12,14,26).

Tablo 2. VDR bulunan dokular (25)

Normal (Sağlam) Dokular	Kanser Hücreleri
Deri (epidermoid hücreleri ve fibroblast)	Fibrosarkom
Barsak	Kolon karsinomu
Böbrek (proksimal/distal renal tübüller)	Lösemi(Miyeloid ve lenfoblastik)
İskelet kasları	Melanom
Lenfositler ve Makrofajlar	Meme karsinomu
Kardiyak kaslar	Mesane transitial karsinom
Kemik (Osteoblast)	Osteosarkom
Kolon	Pankreas adenokarsinomu
Meme dokusu	Serviks karsinomu
Overler	Tiroid medüller karsinom
Paratiroid glandları	
Plasenta	
Testisler	
Timus	
Uterus	

2.1.4 D Vitamini Oluşumuna Etki Eden Faktörler

Ciltte D vitamini yapımını etkileyen faktörler dış etkenler ve kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00–15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoller ve albedo (yüzeyden ışınların yansıması) şeklinde, kişisel etkenler ise; cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı olarak sayılabilir (27,28).

Vücutta 1.25(OH)₂D₃ sentezini arttıran etkenler:

Parathormon

Kalsitonin

Büyüme Hormonu

Östrojen

Gebelik

Laktasyon

Proksimal tubulide Ca ve P düzeyi düşüklüğü

Vücutta $1.25(OH)_2D_3$ sentezini azaltan etkenler:

Kanda Ca ve P düzeyinin artması

Alüminyum

Kurşun

Kadmiyum

2.1.4.1. Enlem ile Mevsimsel Değişiklikler

Ekvator'un $23^{\circ} 27'$ kuzey ve güneyinden geçen enlemlerine dönence denir. Bu iki enlem arasındaki bölge tropikal kuşak dır (Zon 1). Tropikal bölgede yıl boyunca D vitamini sentezi için yeterli UV ışığı alır. Ekvator'un $66,5^{\circ}$ kuzey ve güney enlemlerine de Kutup Daireleri denir. Dönencelerle kutup daireleri arasındaki bölge de orta kuşaktır (Zon 2). Orta derecede melaninli cilt yapısındaki Zon 2 bölgesinde deki halk D vitamini sentezi için yeterli UV ışığını alamamaktadır (Ülkemiz bu zondadır). Kutup dairelerinin $66,5^{\circ}$ kuzey ve güney enlemleri ile Kuzey ve güney kutupları arasında kalan bölgeye kutup kuşağı (Zon 3) denir. Zon 3 bölgesinde bütün yıl D vitamini sentezi için UV ışık yetersiz kalır. Ülkemizin bulunduğu enlemde D vitamini sentezi daha çok Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir.

2.1.4.2. Melanin

Ciltte bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucu tabakadır. Melanin doğal bir filtre özellikte olup D_3 vitamini sentezlettiren 280-315nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını abzorbe eder. Ciltteki melanin miktarının artmasıyla aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D_3 üretilmektedir (29).

Açık ten renkli bir insan ekvator bölgesinde öğleyin 20 dakika güneşlenerek 20.000 IU D vitamini sentezleyebilir. 20.000 IU D vitamini günlük ihtiyacın dört katıdır. Siyah

tenli kişiler de ise diğerlerinin altıda biri kadar vitamin D sentezlenebilir. Bu nedenle zon 2 ve zon 3 bölgelerinde yaşayan insanlarda vitamin D eksikliği riski vardır. Derideki melanin pigmenti arttığı zaman, maksimum D vitamini sentezi için daha uzun süre UV ışığına maruz kalmak gerekir. Beyaz tenlilerin elleri, kolları ve yüzü açık olacak şekilde günde en az 15 dakika güneş görmelidir ki D vitamini eksikliği olmasın. Kumral tenliler için 30 dakika, esmer tenliler için bu süre daha fazla olmalıdır (30).

2.1.4.3. Yaş

Yaşın ilerlemesine bağlı epidermisteki 7-dehidroksikolesterol miktarı azalır. 70 yaşındaki bir kişi ile 20 yaşındaki biri karşılaştırıldığında aynı sürede güneş ışığına maruz kalma durumunda, 70 yaşındaki bir kişinin 20 yaşındakine oranla % 25 daha az D vitamini sentezlediği bilinmektedir. Yeteri miktarda güneş ışığına maruz kalındığında yaşlılarda bu açık kapanmaktadır (31).

2.1.4.4. Güneş Gören Cilt Alanı

11.00–15.00 saatleri arasında vücudun % 70'inin 1 minimal eritem dozunda (ciltte pembeleşme olacak şekilde) güneşlenmesi ile yaklaşık 10.000–25.000 IU D vitamini sentezlenebilir. Yalnız kol ve bacakların 0,5 eritem dozunda güneşlenmesi yaklaşık 3000 IU D vitamini sentezine sebep olur. Uygun saatlerde 30 dakika süre ile güneşlenme sonucu, beyaz tenli bir kişinin vücudundaki D vitamini sentezi 50.000 IU/gün'e kadar artabilmektedir. D vitamini sentezi maksimuma ulaştıktan sonra D vitamini öncüleri inaktive olduğundan daha fazla aktif D vitamini metaboliti sentezlenmemektedir. Yani fazla güneşlenmeye bağlı D hipervitaminozu olmamaktadır (32,33). Godar ve arkadaşları tarafından değerlendirilen on dört araştırmadan sadece ikisinde güneş-kanser arasında pozitif ilişki bulunmuş, beşinde UV ışınlarının melanomdan koruduğu, diğer yedi çalışmada ise güneş-kanser arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (34).

Düzenli olarak güneş ışığına maruz kalma melanom tehlikesini azaltırken arada bir fakat yoğun olarak güneş ışığına maruz kalma melanom riskini artırmaktadır. Melanomların ancak % 10–15 kadarı güneş ışınlarına bağlı olarak gelişmektedir (35).

Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer görevi yapmaktadır. Özellikle Arap ülkelerinde, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engellediği ve D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir (36).

2.1.4.5. Güneş Koruyucu Kremler

Güneş koruyucu kremler deri kanseri, deri yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte, ciltten D vitamini sentezini de engellemektedir. Sekiz koruma faktörlü güneş koruyucular dahi dolaşımdaki 25-OH vitamin D miktarındaki artışın önüne geçmektedir (37). Örneğin 30 koruma faktörlü bir güneş kremi D vitamini sentezini % 95 oranında azaltmaktadır (38,39).

2.1.5. D Vitamininin Fonksiyonları

D vitamininin başlıca görevi, serum kalsiyum düzeyini belli seviyede tutmaktır. Bunu da duodenumdan Ca emilimini arttırarak, böbrekten kalsiyum atılımını azaltarak ve kemik rezorbsiyonunu arttırarak yapar (39). Bunun dışında ileumdan fosfor emilimini arttırır. D vitamininin olmadığı durumlarda diyetten alınan kalsiyumun % 10-15'i, fosforun % 60'ı emilebilir. D vitamini kalsiyumun emilimini % 30-40, fosforun emilimini de % 80 e varan oranında arttırmaktadır (39).

D vitamini negatif feed-back mekanizması ile PTH salınımını azaltmaktadır. İki yüzden fazla genin kontrolünde görev alır. $1,25(OH)_2D_3$ hücrel proliferasyonu ve anjiogenezi inhibe edip, diferansiasyonu uyarmaktadır (39).

D vitamini iyi bir immunomodulatördür. 25(OH)D serum düzeyi >30 ng/ml olduğunda $1,25(OH)_2D_3$ yapımı artmaktadır. $1,25(OH)_2D_3$ nükleusta katekolamin salınımını arttırmakta, buda T lenfositleri aktifleyerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleyerek Ig sentezini arttırmaktadır (14,39). Ayrıca D vitamini, insülin yapımını arttırırken, renin sentezini azaltmakta ve myokardiyal kontraktileteyide arttırmaktadır (39).

2.1.6. D Vitamini Düzeyleri

Kişide D vitamini düzeyini değerlendirmek için 25(OH)D düzeyine bakılmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2015 kılavuzunda serum 25(OH)D düzeyinin >30 ng/ml olması yeterli D vitamin düzeyi, 20-30 ng/ml arasında olması D vitamini yetersizliği, <20 ng/ml olması D vitamini eksikliği ve <10 ng/ml olması ciddi D vitamini eksikliği olarak tanımlanmıştır (40). D vitamini ile güçlendirilmiş besinler hariç besinlerde D vitamini düzeyi düşüktür, bunlarda günlük ihtiyacı karşılayamamaktadır.

2.1.7. D Vitamini Gereksinimi

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, az miktarda doğal gıdalarda bulunurken ihtiyacın büyük bir kısmı ciltte mor ötesi ışınlarının etkisi ile sentezlenerek karşılanmaktadır. Yıl boyunca D vitamin üretiminin uygun olduğu zamanlarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur (16, 26).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre bebekler için günlük D vitamini gereksinimi 400 ünedir (41). Fakat diğer yaş grupları için önerilen D vitamini gereksinimi için tam bir görüş birliği yoktur. Kanada Pediatri Topluluğu bir yaşına kadar olan tüm çocuklar için yaz aylarında günlük 400 IU, kış aylarında ise günlük 800 IU D vitamini almalarını önermektedir. Kanada Osteoporoz Cemiyeti 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 IU/gün D vitamin desteği önermektedir (42). Hamilelere ve emziren annelere de (A sınıfı güçlü kanıt) günlük 2000 IU D vitamini almaları önerilmektedir (43).

Amerika Birleşik Devletleri'nde de yenidoğan, çocuklar ve 50 yaş altı erişkinler için 200 IU/gün, 51-70 yaş arasına için 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri erişkinlere 600 IU/gün D vitamini desteği önerilmektedir (44).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne göre ise 19–70 yaş arası kemik ve kas sağlığı için günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH)D düzeyini >30 ng/ml tutacak günlük ihtiyaç ise 1500–2000 IU'dir. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş üzerindekielerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir (40).

T.C. Sağlık Bakanlığı Bebeklerde D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması projesi kapsamında Mayıs 2005 tarihinden hayatın ilk haftasından başlayarak beslenme tarzı ne olursa olsun tüm bebeklere en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 U/gün (3 damla) D vitamini verilmesini önermektedir. Yine Sağlık Bakanlığı tarafından Mayıs 2011’de başlatılan program doğrultusunda 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay süreyle, annelere 1200 IU (9 damla) D vitamini desteği uygulanmaktadır (45).

2.1.8. D Vitamini (25(OH)D) Ölçüm Yöntemleri

High Performance Liquid Chromotography (HPLC) 1977’de geliştirilmiştir ve UV absorpsiyon yolu ile ölçüm yapılmaktadır. 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃’ü ölçümünde İnterferans veren lipidleri ve vitamin D metabolitlerini uzaklaştırması en önemli avantajıdır. Ancak iyi bir donanım ve deneyim gerektirmektedir (14,46,47).

RIA (Diasorin) 1985’te geliştirilmiş örnek saflaştırması gereken bir yöntemdir. Uygulaması kolay ve sonuçları HPLC ölçüm ile uyumludur. RIA (IDS) yöntemi ise 25(OH)D₃’e % 100, 25(OH)D₂’ye % 75 spesifiktir (14,46,47). Günümüzde rutin kullanımda HPLC yöntemi D vitamini ölçümünde yaygın kullanılan güvenilir bir yöntemdir.

2.2. D Vitamini Eksikliği

D vitaminin sadece % 10’luk kısmı besinler ile sağlanır. Güneş ışınları ile deride sentez olmaksızın, besinler ile günlük D vitamini ihtiyacı karşılanamaz (48). Bu nedenle D vitamini eksikliğinin ana nedeni yetersiz güneş ışını maruziyetidir. Ev içinde daha çok vakit geçirilmesi, geleneksel giyim tarzı, yüksek faktörlü güneş kremi kullanımı, yüksek rakımlı bölgelerde yaşama, hava kirliliği gibi nedenler ile güneş ışığı alımı azalmakta ve bu da D vitamini yetersizliğine yol açmaktadır (49,50).

Vitamin D eksikliği basit bir biyokimyasal bozukluk olmayıp; beraberinde kemik yapım-yıkım hızında artma, kemik kırık olasılığında artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır. Aynı zamanda proksimal kas güçsüzlüğüne ve nöromusküler koordinasyonda bozulmaya da neden olduğundan düşmelere yatkınlığı

artırıp, ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığa neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (13).

D vitamini eksikliğinin nedenleri (51)

Deride sentezin azalması

Koyu tenli kişiler

Yaşlılar

Güneşe az maruz kalma

Biyoyararlanımın azalması

Obezite

Malabzorbsiyon

Çölyak hastalığı

Crohn Hastalığı

Kistikfibrozis

Yağ malabzorbsiyonu

Katabolizmayı artıran ilaçlar

Antikonvülsan ilaçlar

Glukokortikoidler

25(OH)D sentezinin azalması (Karaciğer yetmezliği)

25(OH)D atılımının artması (Nefrotik sendrom)

1,25(OH)₂D sentezinin azalması (Kronik böbrek yetmezliği)

Hiperfosfatemi

Genetik hastalıklar

D vitamini bağımlı rikets

Otozomal dominant hipofosfatemikrikets

X-bağımlı hipofosfatemikrikets

Tümör nedenli (osteomalazi, Tümörün fibroblast büyüme faktörü salgılaması)

Granülomatöz hastalıklar

Sarkoidoz,

Tüberküloz,

Bazı Lenfomalar

Makrofajlarda 1 α - aktivitesinin artışı

Hipertiroidizm

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemekle beraber riskli kişilerde 25(OH)D düzeyi ölçülmesi önerilmektedir (40).Yukarda bahsedilen düşük D vitamini düzeyi için etyolojik faktörlere sahip olanlar ile beraber aşağıdaki risk faktörlerine sahip kişiler de D vitamini eksikliği taranmalıdır (40).

Osteomalazi, raşitizm, osteoporoz hastaları

Hiperparatiroidi

Gebelik ve laktasyon sürecinde olanlar

Düşme öyküsü olanla

Non-travmatik kırıkları olanlar

Yaşlı bakım evinde yaşayanlar

Günün önemli kısmını kapalı alanlarda geçirenler

2.2.1. Klinik Tanı

D vitamini eksikliği çoğu zaman asemptomatiktir. Derin ve uzamış D vitamini eksikliğinde klinik bulgular kalsiyum düşüklüğu ile ilişkilidir (uyuşma, tetani, kasılma vb).

Tanı ve takipte 25(OH)D düzey ölçümleri kullanılmaktadır.

2.3. D Vitamini İle İlişkili Durumlar

2.3.1. D Vitamini ve Osteoporoz

Osteoporozlu kişilerde D vitamini takviyesi kırık riskini azaltmaktadır (52).Günlük 800 IU D vitamini, kalsiyumla beraber verildiğinde düşme ve kırık riskini plaseboya göre % 72 azaltmaktadır (53). Bischoff-Ferrari ve arkadaşlarınca nonvertebral ve kalça kırık riskini önlemek için optimal D vitamin dozu 700–800 IU/gün olarak önerilmiştir (54).

2.3.2. D Vitamini ve Kanser

1,25(OH)₂D₃, proliferasyonu kontrol ederken farklılaşmayı da uyarır ve kanser oluşumunu önler (55). Neoplastik hücreler de VDR taşımaktadırlar. Sahip oldukları 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'den yüksek olduğunda 1,25(OH)₂D₃ oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)₂D₃ kanser oluşumunu azaltıcı özelliكتedir. Proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastaz üzerine azaltıcı; diferansiasyon, apoptozis üzerine ise arttırıcı etkileri vardır (22).

Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi yüksekliği ile meme kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (56).

Vitamin D düzeyinin eksik olduğu durumlarda kolon, pankreas, prostat, akciğer kanserleri ve hodgkin lenfoma gibi birçok kanserin görülme sıklığında artış gözlenmiştir (55,57,58).

Araştırmalara göre 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den düşük olduğu durumlarda kolon, prostat, akciğer kanseri mortalitesi % 30–50 oranında artmaktadır (55,57,58).

2.3.3. D Vitamini ve Otoimmün Hastalıklar

Birçok çalışma ile vitamin D eksikliğinde Tip 1 Diyabetes Mellitus, Multipl Skleroz, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiştir (58,59)

VDR insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinde de bulunur ve insülin salgılanmasına yardımcı olur. D vitamini eksikliği insülin salgısını azaltarak tip 2 diyabet gelişiminde sebep olabilir (60).

Yapılan birçok çalışma ile D vitamini yetersizliğinin insülin direncini arttırdığı, insülin üretimini azalttığı ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir (61,62).

2.3.4. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar

VDR ve 1- α hidroksilaz aktivitesi miyokard ve damar duvarında da bulunmaktadır. VDR ve 1- α hidroksilazın bulunmadığı, normal kalsiyum düzeyine sahip farelerde, kontraktilite artış ve sistolik fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı miyokard hipertrofisi ve renin-anjiotensin-aldosteron sisteminde artış gösterilmiştir (63).

D vitamini vasküler hastalıkların patogeneğinde rol alır. D vitamini antiaterosklerotik etkisini;

1-Makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engelleyerek,

2-Endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun baskılayarak gösterir

Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar için en önemli ölüm nedenidir. D vitamini eksikliği ise SDBY gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında düşük D vitamini düzeyi ile endote disfonksiyonu ilişkisi gösterilmiştir (64).

Pittas ve arkadaşlarının 2010 yılında 9 çalışmayı içeren metaanalizinde, beş çalışmada düşük D vitamini düzeyleri ile artmış kardiyovasküler hastalık riski ilişkili bulunmuştur (65).

Framingham Off Spring Study” çalışmasında KVH öyküsü olmayan 1739 katılımcı 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda KVH'lara bağlı olayların % 53-80 inde daha fazla olduğu görülmüştür (66).

2.3.5. D Vitamini ve Üreme Sistemi

D vitamini implantasyon, fetoplasental ünitenin gelişmesi, akrozom reaksiyonu için gerekli olan genlerin ekspresyonunda anahtar role sahiptir (67). VDR olmayan dişi fareler üzerinde yapılan çalışmada fertilitenin % 75 azaldığını ve over folikül oluşumunda da bozukluk olduğu saptanmıştır. D vitamini düzeyi düşük olan erkek fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda azospermi, hipomobilité, testiküler morfolojilerinde bozukluklar olduğu fertilité oranının azaldığı belirtilmektedir.

2.3.6. D Vitamini ve Romatolojik Hastalıklar

Yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyindeki artışın RA gelişimini azaltacağı gösterilmiştir. VDR'lerin bu hastaların romatoid lezyonlardaki endotelial hücre, fibroblast, makrofaj ve lenfositlerde bulunduğu fakat sağlıklı insanlarda sinovya da bulunmadığı gösterilmiştir (69). D vitamini eksikliği olan sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında da serum interferon-alfa aktivitesi yüksek bulunmuş (69). Yapılan bir

araştırmada antinökleer antikor (ANA) pozitif sağlıklı bireylerde D vitamini eksikliği, ANA negatif sağlıklı bireylerden daha sık bulunmuştur (70).

2.3.7. D vitamini ve Deri Hastalıkları

Epidemiyolojik alışmalar, atopik dermatitli hastaların D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda D Vitamini analogları, in vitro ortamda immünglobulin E (Ig E) üretimini ve IgE bağımlı kutanöz reaksiyonları suprese etmektedir. Bu nedenle D vitamininin, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit gibi enflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde ve bu hastalıklardan korunmada etkili olabileceği düşünölmektedir (71).

Psöriyazis tedavisinde aktif D vitamininin T hücreleri üzerinden enflamasyonu önleyici etkide olmasından baska keratinositlerin proliferasyonunu inhibe, diferansiyasyonu uyarıcı etkisi de vardır (72).

2.3.8. D Vitamini ve Nörodejeneratif Hastalıklar

D vitamini reseptörleri insan ve sıçan beyinde talamus, hipotalamus, bazal gangliyonlar, hipokampus, olfaktör sistem, temporal-orbital ve singulat korteks, serebellum bölgelerinde yaygın biçimde bulunmaktadır (73).

Düşük 25(OH)D düzeylerinin Alzheimer ve Demansla ilişkili olduğunu gösteren bulgular vardır. Ciddi D vitamini eksikliği olanlarda kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın, yeterli plazma 25(OH)D düzeyi olanlara göre dört kat daha fazla olduğu görölmüştür (74).

Parkinsonlu hastalarda da D vitamini eksikliğinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu, hastalık gelişiminde D vitamini eksikliğinin rolü olduğu ileri sürölmektedir. Multipl skleroz (MS) da D vitamini ile ilişkisi araştırılan hastalıklardandır. MS başlamadan önce alınan D vitamininin hastalığa bağlı nörodejenerasyonu yavaşlatacağı ve ilerleyici türlerinde de hastaların hareketsizliğe ilerlemesini geciktireceği belirtilmektedir. Ayrıca deneysel çalışmalarda da yaşamın erken dönemlerinde D vitamini verilmesinin MS'e karşı faydalı olduğu gösterilmiştir (75,76).

Erişkinler için D vitamini düzeyi düşüklüğünün şizofreni, mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi pek çok psikiyatrik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

2.3.9. D Vitamini ve Hematolojik Hastalıklar

VDR vücudun birçok hücresinde bulunduğu gibi periferik kandaki mononükleer hücreler, antijen sunan makrofajlar ve dendritik hücreler üzerinde de bulunmaktadır. Vitamin D, immün sistemde çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar cevaplar da rol oynamaktadır. Vitamin D, doğal immün sistemde antimikrobiyal fonksiyonlar destekler. Osteomalazi ve raşitizmlili hastalarda nötrofillerin fagositoz fonksiyonu bozulmuştur ve bunun sonucu olarak enfeksiyon sıklığı artmış, anemi, kemik iliği hücrelerinin ve ekstramedüller hematopoezin arttığı gözlenmiştir. D vitamini tedavisi ile bu bozukluklar düzelmiştir (22).

2.3. 10. D Vitamini ve Solunum Sistemi

D vitamininin bulunduğu ortamda monosit ve makrofajların kemotaktik ve fagositik özelliklerini artırdığı ve dolayısıyla antimikrobiosidal özelliklerinin güçlendiği bilinmektedir. Uzun süredir D vitamini eksikliği olanlarda kas gücünde azalmaya bağlı (özellikle diyafragma ve interkostal kaslarda) solunum yolu sekresyonlarının atılımını azalttığı ve enfeksiyona yakınlık oluşturduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği ve enfeksiyon ilişkisinin ilk prototip enfeksiyonu tüberkülozdur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz için değil, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için de risk oluşturduğu bildirilmiştir.

2.3.11. D Vitamini ve Allerji

D Vitamini ve alerjik hastalıklar konusunda yapılan çalışmalar sonucu net değildir. Finlandiya Doğum Kohort çalışmasında ilk bir yaşta (≥ 2000 IU/gün) vitamin D kullanımının alerjik rinit ve atopide artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak bu

çalışmada anne ve bebeklerin ilk bir yaşta ve daha sonraki dönemde Vitamin D düzeyleri bilinmemektedir (78).

Vitamin D'nin alerjinin acil konularından biri olan anafilakside de rol oynayabileceği ileri sürülmüş, Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzey tarafında güney tarafına göre EpiPen kullanma oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum yüksek enlem bölgesinde yaşayanların güneş ışığına maruziyeti azaltabileceğini ve vitamin D düzeyini düşürdüğü ile ilişkilendirilmiştir (79).

2.3.12. D Vitamini ve Gebelik

Fetusun kalsiyum ihtiyacını karşılamak için gebelikte 1 α -hidroksilaz aktivitesinin artışıyla aktif D vitamini sentezi artmakta, D vitamini depoları azalmaktadır. Gebelikte olan D vitamini eksikliği anneden çok bebeği etkilemektedir. Maternal D vitamini yetersizliği ile fetal büyüme, kemikleşme arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (80).

Hasanoğlu ve ark., kış aylarında doğum yapan annelerin % 20'sinde, kordon kanlarının ise % 54'ünde 25(OH)D düzeyini 3 ng/ml'nin altında bulmuşlardır. Yaz grubundaki annelerin hepsinin 25(OH)D düzeyleri 3 ng/ml'nin üstünde olmasına karşın, kordon kanlarının % 20'sinde D vitamini düzeyi 3 ng/ml'nin altında bulunmuştur (80).

Çalışmalarda gebelik döneminde 800-1600 IU/gün D vitamininin serum 25(OH)D düzeylerinin normal olmasını sağlamadığı gösterilmiştir ve günde en az 2000 IU D vitamini suplementasyonu yapılması ve D vitamini suplementasyonun antenatal bakımın bir parçası haline getirilmesi önerilmektedir (81,82).

2.3.13. D Vitamini ve Obezite

Vücut kitle indeksinin artışı olarak bilinen obezite, yetişkinlerde vitamin D düzey düşüklüğü ve yüksek konsantrasyondaki paratiroid hormon ile ilişkilendirilmektedir (83). D vitamini, serum PTH konsantrasyonu için önemli bir belirleyicidir. Lipogenezi arttırmakta ve kilo alımına katkıda bulunabilmektedir (84). Obez insanlarda serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Buna sebep olarak D vitamininin adipoz dokuda

birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın bölgesi yağlarında 4–400 ng/gr D vitamini olduğu bildirilmektedir (14,85).

2.3.14. D Vitamini ve İnsülin Direnci

Yapılan çalışmalarda glukoz toleransı ve vücut kitle indeksi normal kişilerde de vitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Düşük vitamin D düzeyinin metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. D vitamini eksikliği diyabet için risk faktörü olan bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir (86).

D vitamini eksikliğinde pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı azalmaktadır. Diyetle alınan D vitamini desteği bozulmuş insülin salınımını düzeltmekle beraber proinsülinin insülinedönüşümünü de arttırmaktadır. D vitamini düzeyinin 10 ng/ml den 30 ng/ml ye çıkması insülin duyarlılığını % 60'a kadar arttırmaktadır. İnsülin direncindeki azalma pankreas beta hücreleri üzerindeki yükü azaltarak bozulmuş glukoz toleransını düzeltebilir (87).

2.4. D Vitamini Eksikliği/Yetmezliği Tedavisi

25 (OH)D düzeyi 20 ng/ml altında (D vitamini eksikliği) olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılırken 20–30 ng/ml arasında (D vitamini yetersizliği) olanlar da idame doz ile tedaviye başlanabilir. Tedavide D₃ (kolekalsiferol) kullanılmalıdır (40).

Yükleme: 8 hafta, haftada bir kez 50.000 IU vitamin D₃ alınması şeklindedir. Bu miktar D vitamini damla formunda (50.000 IU/15 ml) bir şişenin ekmek üzerine dökülerek bir seferde alınması ile olabilir. Obezite, malabsorbsiyon gibi durumlarında yükleme dozunun 8 hafta boyunca 100.000 IU olması önerilir. Ampul formunun (300.000 IU/1ml) dozu yüksek olduğundan yükleme ya da idame tedavisinde kullanılmamalıdır. Ampul form kullanılmak istenmesi durumunda doz bölünerek kullanılabilir.

İdame: Oral olarak 1500–2000 IU/gün vitamin D₃ (obezite ve malabsorbsiyon durumunda 3000–4000 IU/gün) verilmelidir. D vitamini eksikliği nedenleri genelde düzeltilemediğinden idame tedavisinin hayat boyu olabileceğini akılda tutmak gerekir.

Vitamin D yeterliliğini sağlamak için haftada 2-3 kez 5–10 dakika yüz, kollar ve ellerin doğrudan güneş ışığına maruz kalması ve bunun vitamin D desteği ile kombine edilmesi önerilmektedir (88).

Tedavide hedef serum 25(OH)D vitamini düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır.

Kronik karaciğer yetmezliğinde kalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol kullanılmalıdır.

D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez. Tedavi başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzeye ulaşamamışsa ek doz verilebilir.

Kronik granülom ile seyreden hastalıklarda (sarkoidozis, tüberküloz, kronik fungalenfeksiyonlarda) ekstrarenal 1,25(OH)D yapımı olabileceğinden serum Ca⁺⁺ yakından takip edilmelidir.

*Tablo 3. Mevcut Vitamin D Preparatlar
(Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Kılavuzu'ndan alınmıştır)*

Jenerik adı	Kısaltma	Preparat adı	Etki süresi
Kolekalsiferol	D ₃	Devit-3 damla 50 000 IU/15 ml	1-3 ay
Kalsitriol	1,25(OH) ₂ D ₃	Devit-3 ampul 300 000 IU	
		Rocaltrol kapsül 0,25 µg - 0,5 µg	2-5 gün
		Osteo D kapsül 0,25 µg - 0,5 µg	
Alfakalsidiol	1α25(OH) ₂ D ₃	Calcijex ampul 1 µg - 2 µg	
		Alpha D3 kapsül 0,25 µg - 1 µg	2-5 gün
		One Alpha kapsül 0,25 µg - 1 µg	

2.5. İnsülin

Pankreasta 24 saatte salgılanan insülinin % 50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salınımı pulsatildir. Açlık durumunda bazal insülin düzeyi 10 U/ml civarındayken yemekten 8-10 dakika sonra insülin düzeyi artmaya başlayarak 30-45 dakikanın sonunda en yüksek düzeye ulaşır. Buna cevap olarak postprandial plazma glukozu hızlı düşer ve glikoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (89).

2.5.1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. İnsülin direnci; tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiovasküler hastalıkların önemli bir komponentidir (90).

2.5.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi

Klinikte insülin direnci ölçmede kullanılabilecek yöntemler

1. İnsülin, glukoz, C-peptid oranları
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
3. Glikozun sürekli infuzyon modeli (CIGMA)
4. Minimal model ile sık örnekli i.v. glukoz tolerans testi
5. İnsülin tolerans testi
6. HiperinsülinemikÖglisemikKlemp Testi (HECT)
7. Homeostasis Model Assesment (HOMA)
8. Tüm vücut insülin duyarlılık indeksi (TVİDİ)

2.5.2.1. Homa Modelinin Fizyolojik Temeli

HOMA modeli açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonlarından insülin duyarlılığını ve beta hücresi fonksiyonunu elde etmek için kullanılmaktadır. Normalde glukoz ve insülin arasındaki ilişki hepatik glukoz çıktısı ile insülin salgısı arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Bu denge ise karaciğer ve beta hücreleri arasındaki bir geri bildirim ile sürdürülür (91).

β hücresi yanıt eğrisi plazma glukoz düzeyi 4 mmol/L iken bazal insülin üretim hızı 10 mU/dk, insülin plazma yarı ömrü 4 dakika, insülinin salgılandığı vücut hacmi 13 litre olarak baz alınmıştır (92). Hepatik glukoz girişi ve çıkışı plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarına bağlıdır (93). İnsülin yarı ömrü 3. 8 dakikadır (92). İnsülin konsantrasyonu yağ ve kas hücrelerine glukoz girişini kontrol etmektedir. Normalde, bazal glukoz çıkışının % 50'sini sinir sistemi almaktadır (glukoza bağımlı olarak) (94). Kalan glukozun kas ve yağ hücrelerine içine alımı hem glukozu hem de insüline

bağımlıdır. İnsülin duyarlılığı hem karaciğerde hem de periferde plazma insülin konsantrasyonlarının etkisini azaltacak şekildedir (91). Hepatik insülin duyarlılığı ile periferik insülin duyarlılığı arasında bir ayrım yapılmamaktadır.

HOMA, β hücresi fonksiyonu ve insülin duyarlılığının, anormal glukoz toleransı olan kişilerle karşılaştırılmasına olanak sağlaması ve gelecekte anormal glukoz toleransı gelişecek kişilerde izlem amaçlı verilerin toplanmasını sağlamasından dolayı, insülin duyarlılığı ve β hücresi fonksiyonunu değerlendirmek için yararlıdır (94).

Bazal insülin ve bazal glukoz seviyelerinin kullanıldığı HOMA (Homeostasis model assesment) yönteminde insülin düzeyi ile plazma glukoz düzeyi (mg/dl) çarpımının 405'e bölünmesi ile insülin direnci hesaplanmaktadır.

$$\frac{\text{Açlık plazma glukozu } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık plazma insülin } (\text{mg/dl})}{405}$$

405

Diyabetik ve diyabetik olmayan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda HOMA'nın klemp tekniği ile ölçülenlerle uyumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

2.5.3. İnsülin Direnci Fizyopatolojisi

İnsülin direnci hücrel olarak; pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör olmak üzere 3 şekilde sınıflandırılır. İnsülin direncinin oluşmasında, post-reseptör düzeyinde defektler daha çok öneme sahiptir.

I. Pre-reseptör düzeyinde insülin direnci

İnsülin geninde mutasyonlar sonucu defektif insülin modelleri oluşabilir. Bunun sonucu olarak anormal beta hücre salgı ürünlerinden doku düzeyinde istenen sonuç sağlanamaz (95). Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur (96).

İskelet kası kapiller dansitesi ve lif tipinin de insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tip 1 lifler insüline duyarlıdır. Tip 2b lifler ise daha az kapillere sahiptir ve insüline duyarlı değildir. Tip 2b liflerinin artışının insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (97).

II. Reseptör düzeyinde insülin direnci

Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptörlerde oluşan mutasyonlar sorumludur. T2DM'de insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur. (96).

III. Post-reseptör düzeyinde insülin direnci

İnsülin direnci oluşumunda post reseptör düzeyindeki defektler büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bunlar;

- a. İnsülin tirozinkinaz aktivitesinin azalması
- b. Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- c. Glukoz transportunda azalma
- d. Glukozfosforilasyonunda azalma
- e. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- f. Glikoliz veya glukozoksidasyonunda oluşan defektler

Tablo 4:İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili bozukluklar (98)

Glukoz intoleransının dereceleri	Bozulmuş açlık glukozu Bozulmuş glukoz toleransı
Anormal ürik asit metabolizması	Artmış plazma ürik asit konsantrasyonu Azalmış renal ürik asit klirensi
Dislipidemi	Artmış trigliseritler Azalmış HDL-kolesterol Azalmış LDL zerrecikleri Artmış postprandial lipemi
Hemodinamik	Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi Artmış renal sodyum birikimi Artmış kan basıncı (hipertansiyonlu olan bireylerin % 50'sinde insülin direnci bulunmaktadır)
Hemostatik	Artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 Artmış fibrinojen
Endotelial disfonksiyon	Artmış mononükleer hücre adhezyonu Artmış plazma hücresel adhezyon molekül konsantrasyonu Artmış asimetric dimetil arjinin plazma konsantrasyonu Azalmış endotelial-bağımlı vazodilatasyon Polikistik over sendromu

İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili klinik sendromlar:

- Tip 2 Diabetes Mellitus
- Kardiyovasküler Hastalıklar
- Esansiyel Hipertansiyon
- Polikistik Over Sendromu
- Alkolik olmayan yağlı karaciğer
- Bazı kanserler
- Uyku apnesi

2.5.4. İnsülin Direnci Etiyolojisi

İnsülin direnci etiyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır.

I. Kalıtsal faktörler

İnsülin direncine sebep olan genetik bozukluklar tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte poligenik olduğu düşünülmektedir. Tanımlanabilen nokta mutasyonlar arasında leptin reseptörü, IRS-1 geni ve PPAR- γ (peroksizomproliferatöraktivatör reseptör gamma) sayılabilir. Tip 2 DM'li hastaların 1. derece akrabalarında insülin direnci oranı % 45 iken, ailesinde Tip 2 DM olmayanlarda % 20'dir (99).

II. Edinsel faktörler

Kontrainsülinler sistem hormonlarının artışı, post reseptör olayları etkileyerek insülin etkilerini antagonize eder. İnsülin direnci glikokortikoidler, beta blokerler ve yüksek doz tiazid diüretikler tarafından da oluşturulabilirler (100).

Puberte ve gebelik dönemlerinde ki hormonal değişim ve yaşlanmanın da insülin duyarlılığı üzerine etkisi vardır. Sedanter yaşam biçimi ile insülin direnci gelişimi artırırken, fiziksel aktivite insülin direnci gelişimini azaltır (101).

III. İnflamatuvar sitokinler

Kronik inflamasyonu sürecinde rol alan pro-inflamatuvar sitokinlerin birçoğu insülin direnci etiopatogenezinde yer alır (102). İnsülin direnci olan kişilerde başta TNF- α ve IL-6 olmak üzere IL-1 β , IL-17, IL-8, IL-10, TGF- β gibi birçok sitokin plazma düzeyi yüksek bulunmuştur. İnsüline en dirençli grup ile en duyarlı grup arasında IL-6 düzeyi bakımından 5 kat fark bulunmuştur (103).

İnsülin direnci multifaktoriyal ve bireysel değişkenlikleri olan kompleks mekanizmaların sonucunda oluşan salınım veya sinyal iletişim sistemindeki bir takım bozuklukların sonucudur.

Fizyolojik Nedenler

- 1) Puberte
- 2) Yaşlılık
- 3) Hamilelik
- 4) Uzun süreli yatak istirahati
- 5) İlaçlar (Steroid, beta blokerler, diüretik, oral kontraseptif)

Metabolik Nedenler

- 1) Tip 2 DM
- 2) Kontrolsüz Tip 1 DM
- 3) Diyabetik ketoasidoz
- 4) Ağır malnütrisyon
- 5) Obezite
- 6) Hiperinsülinemi
- 7) Aşırı alkol kullanımı
- 8) Dislipidemi
- 9) İnsülin tedavisi sonrası gelişen hipoglisemi

Endokrin Nedenler

- 1) Tirotoksikoz
- 2) Hipotiroidi
- 3) Cushing sendromu
- 4) Feokromasitoma
- 5) Akromegali
- 6) Polikistik over sendromu

Endokrin Dışı Nedenler

- 1) Esansiyel hipertansiyon
- 2) Kronik üremi
- 3) Kronik karaciğer yetmezliği
- 4) Romatoid artrit
- 5) Kronik kalp yetmezliği
- 6) Myotonik distrofiler
- 7) Neoplastik kaşeksi
- 8) Kronik inflamasyon
- 9) Travma
- 10) Yanık
- 11) Sepsis
- 12) Cerrahi

- 13) Sigara kullanımı
- 14) İnfeksiyonlar
- 15) Sedanter yaşam

Ekspirimental Nedenler

- 1) Kısa süreli hiperglisemi
- 2) Kısa süreli hipoglisemi
- 3) Kısa süreli hiperinsülinemi
- 4) Kısa süreli hipoinsülinemi
- 5) Aşırı miktarda parenteral yağ infüzyonu
- 6) Aşırı miktarda parenteral aminoasit infüzyonu
- 7) Kontraregülatuar etkili ilaç/hormon infüzyonu
- 8) Asidoz

2.5.5. Karaciğer ve İnsülin Direnci

Artmış glikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz, sonucunda glikoz alımında bozukluklar meydana gelir (104). İnsülin, glikoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagon etkisini azaltarak hepatik glikoz üretimini baskılar. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta (DM) açlık hiper glisemisi ve hepatik glukoz üretimindeki artıştan sorumludur. İnsülinin karaciğerdeki etkisi engellenirse kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişebilmektedir. Kronik hiper insülinemi, artmış glikoneogenez ve hipetrigliseridemi den sorumludur (105).

2.5.6. Kas-Yağ Dokusu ve İnsülin Direnci

Kas ve yağ dokusunda saptanan glukoz transport bozukluğu, insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmaya sebep olur (106). Yağ hücrelerinde GLUT-4 ekspresyonu ile bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 DM ve obezitede azalma görülmektedir. Kas hücrelerindeki insülin direnci ise, GLUT-4 ekspresyonunda herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına transportunda ve füzyonunda meydana gelen bozukluğa bağlıdır (107). İnsülinin reseptörüne

bağlanması ile intrinsik tirozin kinaz aktive olmaktadır. Tip 2 DM hastalarında tirozin kinaz aktivitesi % 50 azalma görülmektedir (108). Yağ ve kas dokusunda insülin direnci varlığında insülinin reseptörüne bağlanması, reseptör fosforilasyonu, tirozinkinaz aktivitesi ve IRS fosforilasyonu azalmaktadır (109). Tip 2 DM hastalarında, kas dokusunda fosfotirozinfosfataz (PTP-az) aktivitesindeki artış, insülin reseptörü ve IRS fosforilasyonunu negatif olarak etkilemektedir (106).

2.5.7. Beyin ve İnsülin Direnci

Kan dolaşımındaki glukoz, insülinden bağımsız olarak beyin hücrelerine GLUT-1 aracılığıyla geçmektedir. GLUT-1 kan beyin bariyerinin bulunmaktadır (109). Hipotalamus ve bazı özel beyin bölgelerinde, insülin duyarlı GLUT-4 bulunmaktadır. GLUT-1 ve GLUT-4'te harabiyet durumunda, diyetle indüklenen insülin direncinde artış gözlenmektedir (106).

2.5.8. Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci

Hiperglisemin gelişmesinde ana faktör beta hücrelerinin yetersizliğidir. Beta hücreleri normal çalışırken, insülin direnci varlığında bile kompensatuar hiperinsülinemi nedeniyle hiperglisemi görülmez. Beta hücre disfonksiyonu başladığında, glukoz toleransı da gelişir. Deneysel olarak, beta hücre fonksiyonlarında bozulan farelerde tip 2 DM'e benzer insülin sekresyonu bozukluğu ortaya çıkmıştır. Buna glukokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluğun sebep olduğu düşünülmektedir (105).

2.5.9. Yağ Asitleri, Lipid Metabolizması ve İnsülin Direnci

Yüksek glukoz seviyesi durumunda glukojenez uyarılır. İnsülin direnci varlığında, dolaşımdaki serbest yağasidi düzeyi artar. Periferdeki yağ asidi klirensi azalır (104). Obez, insülin direnci olan ve tip 2 DM'lu hastalarda insülinin serbest yağ asitleri üzerine olan baskılayıcı etkisi bozulmuştur (106). Serbest yağ asitlerinin artışı, insülinin antilipolitik etkisini engelleyerek lipolize neden olur (110). Obezite ve tip 2 DM dışındaki her türlü insülin direnci durumunda lipoprotein seviyeleri etkilenir. İnsülin direnci ile

non-adipoz dokulara artan serbest yağ asit transferi sonucunda TG sentezi ve karaciğerden VLDL-K atılımı artmaktadır (110). VLDL-K, HDL-K seviyesini düşürür ve küçük, yoğun LDL-K parçacıklarının oluşmasına neden olur. HDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL-K'ya, VLDL-K içindeki trigliseridler HDL-K'a taşınır (111). Yapısındaki trigliserid miktarı artan HDL-K, hepatiklipaz etkisiyle parçalanır ve plazma düzeyi azalır (112). İnsülin direncinde LDL kolesterol düzeyi genellikle artmaz. Ancak, LDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL-K'a, VLDL-K içindeki trigliseridler de LDL-K'a taşınır ve yapısında değişiklik olur. Sonuç olarak, insülin direncinde, trigliserid, apo-B düzeyi artar, HDL-K ve Apo-A1 düzeyleri azalır. Hipertrigliseridemi, düşük HDL-K ve küçük, yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile kardiovasküler hastalık riski artar (104).

2.5.10 İnsülin Direnci Prevalansı

Normal populasyonda insülin direnci erkek, kadın dağılımı her iki cinste % 25 oranında eşit olarak görülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glukozu (IFG) olanlarda, erkeklerde % 58, kadınlarda % 59'dur. Diyabet tanılı hastalarda ise erkeklerde % 87, kadınlarda % 89 oranında insülin direnci görülmektedir. İnsülin direncinin yaşla birlikte artış göstermesine rağmen DM hastalarında bu farklılık ortadan kalkmaktadır (113).

Onat ve arkadaşların Türkiye genelinde yaptığı TEKHARF (Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması) çalışmasının 2001/02 ve 2003/04 taramalarında hastaların açlık kan şekeri ve insülin düzeyine bakılmış, katılan 1534 kişide HOMA (Homeostasis Model Assesment of Insülin Resistance) formülü kullanılarak insülin direnci varlığı araştırılmış ve sonuçlar 2009 yılında açıklanmıştır. Türkiye'de MS bulunmayan normal glukoz regülasyonlu yetişkinlerde insülin direnci prevalansı ortalama % 21 olup kadın ve erkeklerde eşit sıklıktadır. Ancak MS'li hastalarda artarak kadınlarda % 32.5, erkeklerde % 45.5'e yükselmektedir (ortalama % 36). İnsülin direnci erkekte değerleri 30'lu yaşlardan itibaren yüksek bulunup yaşlanmayla anlamlı biçimde artmazken, kadınlarda doğurganlık döneminde düşük bulunup, yaşlanma ve menopozla birlikte anlamlı şekilde artmaktadır (114).

2.5.11. İnsülin Direncinde Diyet Tedavisi

2.5.11.1 Enerji

İnsülin direnci olan bireylerin çoğu normalin üzerinde vücut ağırlığına sahiptir. Abdominal obezite, insülin direnci oluşumu için güçlü faktördür. Diyet tedavisinde amaç vücut ağırlığının azaltmak olmalıdır (115,116). Böylece insülin duyarlılığında iyileşme meydana gelmektedir (115,117).

2.5.11.2 Protein

Yüksek miktarda protein alımı, insülin salınımında artışa neden olmaktadır (118). insülin direnci olan hastalarda hiperlipidemi de görülebildiği için protein miktarının fazla olması risk oluşturabilmektedir. Diyetin protein miktarı sağlıklı insanlara önerilen kadardır. Toplam enerjinin % 15'i proteinden sağlanmalıdır. Protein gereksinimi daha çok balık ve bitkisel protein kaynaklarından karşılanmalıdır (116).

2.5.11.3. Yağ

Doymuş yağ asidi alımındaki azalma, açlık ve tokluk insülin seviyesinde azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca doymuş yağ asitlerinin insülin reseptör substartlarının fosforilasyonun baskılanmasında rol oynayabildiği gösterilmiştir (119).

2.5.11.4. Karbonhidrat

Diyetteki karbonhidrat miktarı insülinin kan glukoz düzeyini düzenleme de etkili bulunmaktadır. Düşük karbonhidrat içeren diyetler, insülinin glukoz üzerine düzenleyici etkisini azaltırken, karbonhidrat miktarının artması bu etkiyi artırmaktadır (120). İnsülin direnci hastalarının uygulaması gereken diyetin karbonhidrat içeriği enerjinin % 55'i kadar olmalıdır (116).

2.5.11.5. Tuz

Yüksek miktarda tuz tüketimi insülin duyarlılığında bozulmaya neden olmaktadır. Bu nedenle, insülin direnci olan hastalarda tuz tüketiminin kısıtlanması ve tuz alımının günlük 4 gr'ın altında olması sağlanmalıdır (116).

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile hekimliği Polikliniklerine (Çukurambar Semt Polikliniği, İçişleri Bakanlığı Semt Polikliniği, TEDAŞ Semt Polikliniği, Danıştay Semt Polikliniği) 01/01/2014 ile 01/01/2015 tarihleri arasında başvuran ve serum 25(OH)D değeri bakılan hastaların dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi şeklinde yapılan kesitsel ve gözlemsel bir çalışmadır.

Çalışmada, polikliniğimize 1 Ocak 2014 ve 1 Ocak 2015 tarihleri arasında başvuran 34743 hastadan serum 25(OH)D düzeyi istenen 6182 hasta kayıtları incelenmiştir. Serum 25(OH)D düzeyi değerlendirilirken hastalardan <18 yaş, hipotiroidi, diabetes mellitus, esansiyel (primer) hipertansiyon, kronik iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi, kronik karaciğer hastalıkları tanıları olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Dosya kayıtlarında plazma açlık insülin ve plazma açlık glukoz düzeyide mevcut 669 çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hastaların dosya kayıtları taranarak aşağıdaki verilere ulaşılmıştır;

- Yaş,
- Cinsiyet,
- Muayene sayfasındaki ‘Anemnez/İlaç ‘ butonu altındaki bilgiler
- Mevcut ek hastalıklar,

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ölçülen 25(OH)D düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki gibidir;

- 1) ≥ 30 ng/ml ise D vitamini düzeyi normal
- 2) 21-29 ng/ml ise D vitamini yetmezliği,
- 3) ≤ 20 ng/ml ise D vitamini eksikliği,
- 4) ≤ 10 ng/ml ise şiddetli eksiklik durumu olmak üzere.

Toplanan veriler araştırmacı tarafından kaydedildi.

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10/06/2014 tarihli ve 124 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

3.2 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler için grupta oran ve yüzde karşılaştırmaları Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

2014 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran 34743 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş bu hastalardan 6182 ünün serum D vitamini düzeyi görülmüştür. Olguların % 72.4 (4477) kadın % 27.6 (1705) erkektir. D vitamini bakılanların % 23 ciddi eksiklik (D vitamini düzeyi<10ng/ml), % 45.3 eksiklik (D vitamini düzeyi < 20ng/ml), % 18.6 yetersizlik (D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml) tespit edilirken, % 13.1 (809) D vitamini düzeyi normal (≥ 30 ng/ml)olarak bulunmuştur.

D vitamini bakılan 4477 kadın hastanın % 24.8 şiddetli eksik, % 43.2 eksik, % 18.4 yetersiz, % 13.6 normal bulunmuştur. Erkeklerde ise bu oranlar % 18.4 şiddetli eksik % 50.6 eksik, % 19.2 yetersiz, % 11.8 normal olarak bulunmuştur. Tüm hastalara bakıldığında D vitamini düzeyi kadınlar ile erkekler arasında anlamlı fark vardır ($p<0.005$).

Tablo 5:Tüm hastalarda serum D vitamini cinsiyet dağılımı

D Vitamini					
	Şiddetli Eksik	Eksik	Yetersiz	Normal	Toplam
Cinsiyet Erkek	313	862	328	202	1705
% Cinsiyet	18,4%	50,6%	19,2%	11,8%	100,0%
% D-Vit-Kat	22,0%	30,8%	28,5%	25,0%	27,6%
Cinsiyet Kadın	1111	1936	823	607	4477
% Cinsiyet	24,8%	43,2%	18,4%	13,6%	100,0%
% D-Vit-Kat	78,0%	69,2%	71,5%	75,0%	72,4%
Toplam	1424	2798	1151	809	6182
% Cinsiyet	23,0%	45,3%	18,6%	13,1%	100,0%
% D-Vit-Kat	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

D vitamininin mevsimler ile ilişkisi de bilinmektedir. Polikliniğimizde çalışılan D vitamininden 1254 kişi ilkbahar mevsiminde değerlendirilmiş, bunların % 25.1 şiddetli

eksik % 50.5 eksik, % 14.8 yetersiz, % 9.6 normal saptanmıştır. D vitamini normal olarak değerlendirilenlerin 809 hastanın % 35.1 sonbahar mevsimindedir.

Tablo 6: Tüm hastalarda serum D vitamini mevsimsel dağılımı

D Vitamini					
	Şiddetli Eksik	Eksik	Yetersiz	Normal	Toplam
Mevsim					
İlkbahar	315	633	185	121	1254
% Mevsim	25,1 %	50,5 %	14,8 %	9,6 %	100,0 %
% D-Vit-Kat	22,1 %	22,6 %	16,1 %	15,0 %	20,3 %
Yaz	424	676	282	209	1591
% Mevsim	26,6 %	42,5 %	17,7 %	13,1 %	100,0 %
% D-Vit-Kat	29,8 %	24,2 %	24,5 %	25,8 %	25,7 %
Sonbahar	378	774	411	284	1847
% Mevsim	20,5 %	41,9 %	22,3 %	15,4 %	100,0 %
% D-Vit-Kat	26,5 %	27,7 %	35,7 %	35,1 %	29,9 %
Kış	307	715	273	195	1490
% Mevsim	20,6 %	48,0 %	18,3 %	13,1 %	100,0 %
% D-Vit-Kat	21,6 %	25,6 %	23,7 %	24,1 %	24,1 %
Total	1424	2798	1151	809	6182
% Mevsim	23,0 %	45,3 %	18,6 %	13,1 %	100,0 %

Polikliniğimize başvuran hastaların 11584 açlık plazma glukoza çalışılmış, bunlarda 8031 hastanın kan glukoz seviyesi <100 mg/dl, geri kalan 3533 hastanın açlık glukoza >100 mg/dl olarak saptanmıştır. Açlık glukoz seviyelerine kadın erkek diye baktığımızda 7539 kadının açlık plazma glukoza değerlendirilmiş bunların 5628 (% 74.7) kadarı <100 mg/dl kadınlarda 1911 (% 25.3) glukoz >100 mg/dl bulunmuştur. Açlık plazma glukoza ile cinsiyet ilişkilidir (p<0.005).

Tablo 7:Tüm hastalarda açlık plazma glukozu cinsiyet dağılımı

Glukoz				
		<100 mg/dl	>100 mg/dl	Toplam
Cinsiyet Erkek		2403	1622	4025
	% Cinsiyet	59,7 %	40,3 %	100,0 %
	% Glukoz-Kat	29,9 %	45,9 %	34,8 %
Cinsiyet Kadın		5628	1911	7539
	% Cinsiyet	74,7 %	25,3 %	100,0 %
	% Glukoz-Kat	70,1 %	54,1%	65,2 %
Toplam		8031	3533	11564
	% Cinsiyet	69,4 %	30,6 %	100,0 %
	% Glukoz-Kat	100,0 %	100,0 %	100,0 %

2014 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Poliklinikleri'nde D vitamini, açlık glukoz ve açlık insülini değerlendirirken hastalardan <18 yaş, hipotiroidi, diabetes mellitus, esansiyel (primer) hipertansiyon, kronik iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi, kronik karaciğer hastalıkları tanıları olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda 669 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastaların insülin direnci HOMA yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Çalışma grubunda serum D vitamini seviyelerine bakıldığında 166 (% 24.8) hastada şiddetli eksiklik, 339 (50.7) hastada eksiklik 108 hasta (% 16.1) yetersiz, 56 hasta ise (% 8.4) normal (≥ 30 ng/ml)olarak bulunmuştur.

Tablo 8:Hastaların D vitamini dağılımı

	Hasta Sayısı	D Vitamini %
Şiddetli eksik	166	24,8
Eksik	339	50,7
Yetersiz	108	16,1
Normal	56	8,4
Toplam	669	100,0

Bunlardan 483 hasta % 72.2 kadın, 186 hasta % 27.8 erkektir. Kadınların % 26.5 D vitamini şiddetli eksik, % 49.5 eksik, % 16.1 yetersiz, % 7.9 normal D vitamini seviyesi bulunurken erkeklerde şiddetli eksiklik oranı % 20.4, eksiklik % 53.8 yetersizlik % 16.1, normal düzeyde % 9.7 olduğu görülmüştür.

Tablo 9:Hastaların cinsiyetine göre D vitamini dağılımı

D vitamini	Kadın	Erkek	Toplam
Şiddetli eksik	128	38	166
% within dvit_grp	77,1%	22,9%	100,0%
% within cinsiyet	26,5%	20,4%	24,8%
% of Total	19,1%	5,7%	24,8%
Eksik	239	100	339
% within dvit_grp	70,5%	29,5%	100,0%
% within cinsiyet	49,5%	53,8%	50,7%
% of Total	35,7%	14,9%	50,7%
Yetersiz	78	30	108
% within dvit_grp	72,2%	27,8%	100,0%
% within cinsiyet	16,1%	16,1%	16,1%
% of Total	11,7%	4,5%	16,1%
Normal	38	18	56
% within dvit_grp	67,9%	32,1%	100,0%
% within cinsiyet	7,9%	9,7%	8,4%
% of Total	5,7%	2,7%	8,4%
Toplam	483	186	669
% within dvit_grp	72,2%	27,8%	100,0%
% within cinsiyet	100,0%	100,0%	100,0%
% of Toplam	72,2%	27,8%	100,0%

Çalışmaya dahil edilen 669 hastadan 213 hasta 18-35 yaş aralığında (% 31.8), bu 213 hastanın serum D vitamini düzeyinde 62 sinde şiddetli eksiklik, 104 ünde eksiklik 34 ünde yetersizlik, 13'ünde normal bulunmuştur. 419 hasta 35-65 yaş aralığında (% 62.6),

bu yaş grubunda 98 (% 23.4) hasta serum D vitamini düzeyinde şiddetli eksik, 217 (% 51.8) hastada eksik, 64 hastada (%15.3) yetersiz, 40 hastada da (% 9.5) normal saptanmıştır. 37 hastada (% 5,5) ise 65 yaş üzerindedir. Bu 37 hastadan 6 kişide şiddetli eksik, 18 kişide eksik, 10 kişide yetersiz, 3 kişide normal bulunmuştur. Serum D vitamini düzeyi eksikliği en çok 35-65 yaş aralığında görülmekte 18-35 yaş aralığı ve 65 yaş üstü grupta vitamini düzeyinde en çok eksiklik görülmektedir. D vitamini düzeyi ile yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 10:Hastaların yaş gruplarına göre D vitamini dağılımı

	18-35	35-65	65+	Toplam
Şiddetli eksik	62	98	6	166
% D vit-grp	37,3 %	59,0 %	3,6 %	100,0 %
% Yaş-grp	29,1 %	23,4 %	16,2 %	24,8 %
% Toplam	9,3 %	14,6 %	0,9 %	24,8 %
Eksik	104	217	18	339
% D vit-grp	30,7 %	64,0 %	5,3 %	100,0 %
% Yaş-grp	48,8 %	51,8 %	48,6 %	50,7 %
% Toplam	15,5 %	32,4 %	2,7 %	50,7 %
Yetersiz	34	64	10	108
% D vit-grp	31,5 %	59,3 %	9,3 %	100,0 %
% Yaş-grp	16,0 %	15,3 %	27,0 %	16,1 %
% Toplam	5,1 %	9,6 %	1,5 %	16,1 %
Normal	13	40	3	56
% D vit-grp	23,2 %	71,4 %	5,4 %	100,0 %
% Yaş-grp	6,1 %	9,5 %	8,1 %	8,4 %
% Toplam	1,9 %	6,0 %	0,4 %	8,4 %
Toplam	213	419	37	669
% D vit-grp	31,8 %	62,6 %	5,5 %	100,0 %
% Yaş-grp	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
% Toplam	31,8 %	62,6 %	5,5 %	100,0 %

Çalışmadaki 669 hastanın değerlendirilen açlık plazma glukozun da 518 (% 77.8) hastada <100 mg/dl, 148 (% 22.2) hastada ise >100 mg/dl saptanmıştır. 3 hasta verisinde hata olmuştur. Kan açlık glukoz seviyesi <100 mg/dl olan 18-35 yaş arası grubunun % 94.3'ü iken 35 - 65 yaş arasındaki grubun % 72.4'ü 65 yaş üstünün % 43.2'sidir. Yaş grupları ile kan glukoz seviyesi arasında anlamlı ilişki vardır.

Tablo 11:Hastaların yaş gruplarına göre açlık plazma glukoz dağılımı

		Yaş			Toplam
		18-35	35-65	65+	
Glukoz	<100mg/dl	200	302	16	518
	% Glukoz-grp	38,6 %	58,3 %	3,1 %	100,0 %
	% Yaş-grp	94,3 %	72,4 %	43,2 %	77,8 %
	% Toplam	30,0 %	45,3 %	2,4 %	77,8 %
	>100 mg/dl	12	115	21	148
	% Glukoz-grp	8,1 %	77,7 %	14,2 %	100,0 %
	% Yaş-grp	5,7 %	27,6 %	56,8 %	22,2 %
	% Toplam	1,8 %	17,3 %	3,2 %	22,2 %
Toplam		212	417	37	666
	% Glukoz-grp	31,8 %	62,6 %	5,6 %	100,0 %
	% Yaş-grp	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
	% Toplam	31,8 %	62,6 %	5,6	100,0 %

Açlık plazma glukoz seviyesini cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde 481 kadının % 80.2'si <100 mg/dl iken, 185 erkeğin % 28,6'sı >100 mg/dl'dir. Kan glukoz seviyesiyle cinsiyet arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda değerlendirilen 669 hastadan 418 (% 62.5) insülin direnci saptanmazken, 251 hastada insülin direnci bulunmuştur. İnsülin direnci olan 251 hastadan % 25.9, 65 kişide şiddetli D vitamini eksikliği % 52.6 D vitamini eksikliği, % 14.7 sinde D Şiddetli D vitamini eksikliği olan 166 hastanın % 60.8'inde insülin direnci yoktur. D vitamini seviyesi normal bulunan 56 kişinin ise % 69.6'sı yani 39 kişide insülin direnci yoktur. 2014 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Poliklinikleri'nde insülin direnci olan hastalar ile sağlıklı bireylerin D vitamini

düzeylerinin karşılaştırılması araştırmamız da vitamin düzeyi ile insülin direnci arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır.(p 0.533)

Tablo 12:Hastaların insülin direnci varlığı ile D vitamini dağılımı

D Vitamini	İnsülin Direnci		Toplam
	Yok	Var	
Şiddetli Eksik	101	65	166
% D vit-grp	60,8 %	39,2 %	100,0 %
% İnsulin-grp	24,2 %	25,9 %	24,8 %
% Toplam	15,1 %	9,7 %	24,8 %
Eksik	207	132	339
% D vit-grp	61,1 %	38,9 %	100,0 %
% İnsulin-grp	49,5 %	52,6 %	50,7 %
% Toplam	30,9 %	19,7 %	50,7 %
Yetersiz	71	37	108
% D vit-grp	65,7 %	34,3 %	100,0 %
% İnsulin-grp	17,0 %	14,7 %	16,1 %
% Toplam	10,6 %	5,5 %	16,1 %
Normal	39	17	56
% D vit-grp	69,6 %	30,4 %	100,0 %
% İnsulin-grp	9,3 %	6,8 %	8,4 %
% Toplam	5,8 %	2,5 %	8,4 %
Toplam	418	251	669
% D vit-grp	62,5 %	37,5 %	100,0 %
% İnsulin-grp	100,0 %	100,0 %	100,0 %
% Toplam	62,5 %	37,5 %	100,0 %

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de D vitamini eksikliği yaygın bir sağlık problemidir. Vitamin D düzeyi ile ilgili birçok ülkede araştırmalar yapılmış olup, bu araştırmalarda kullanılan laboratuvar yöntemlerin ve cut-off değerlerinin farklı olması nedeniyle ortaya çıkan sonuçlar bir çok soru işareti içermektedir. İngiltere de yapılan bir çalışmada kış ve ilkbahar mevsiminde erişkin popülasyonun % 50 den fazlasında D vitamini yetersizliği, % 16'sında ciddi D vitamini eksikliği saptanmıştır. Kore'de epidemiyolojik kayıtların incelenerek yapıldığı 807 hastanın (324 erkek, 483 kadın) dahil olduğu bir çalışmada da D vitamini ortalama seviyesi 25.8 ng/ml bulunmuştur (121). Ülkemizde de D vitamini eksikliği prevalansı ile ilgili yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. 2010 yılında yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmasına göre 14-44 yaş kadınlarda, yaz aylarında yürütülen bir çalışmada % 44-100 oranında D vitamini yetersizliği bulunmuştur (122).

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerinde, çok sayıda D Vitamini eksikliği olan hasta takip edilmektedir. Bu çalışmamızda 2014 yılı içerisinde polikliniğimize başvuran 6182 hastanın D vitamini düzeylerini retrospektif olarak incelenmiş, bunlardan % 23'ü şiddetli eksik, % 45.3 ü eksik , % 18.6'sı yetersiz olarak bulunurken % 13.1'inde D vitamini seviyesi >30 ng/ml bulunmuştur. 886 hastanın kayıtlarının retrospektif olarak incelendiği benzer bir çalışmada D vitamini düzeyi normal seviyede olan hastaların oranı % 12.1 bulunmuştur. Yapılan çalışmaların bir kısmında bu çalışmada da olduğu gibi kadın erkek cinsiyeti arasında D vitamini düzeyi bakımından anlamlı fark varken bir kısmında ise net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda kadınlarda (n=4477) D vitamini yeterli düzeyde olanlar % 13.6 iken erkeklerde (n=1705) bu oran % 11.8 bulunmuştur.

Hekimsoy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kış mevsiminde ve kırsal bölgede yaşayan 20 yaş üstü 391 hastanın D vitamini düzeyi incelenmiş olup plazma D vitamini düzey ortalaması $16,9 \pm 13,09$ ng/ml bulunmuştur. Hastaların % 11,3'ünde D vitamini >30 ng/ml'dir (26).

Ankara Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü tarafından Ankara bölgesinde 01.12.2010 ile 01.08.2011 tarihleri arasında yapılan çalışmada D vitamini düzeyleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 513 hasta dahil edilmiş olup bunlar

yaş grubuna göre 18-39, 40-69 ve 70 yaş üzeri olarak gruplandırılmıştır. Bakılan değerler sonrası, üç grup arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 20 ng/ml değeri sınır kabul edilen bu çalışmada, hastaların % 51.8'inde vitamin D eksikliği saptanırken, % 20.7'sinde vitamin D yetersizliği saptanmıştır. Araştırmaya dahil edilen kadınlarda (n=406) 25-OH D düzeyi ortalama 24.02 ± 16.93 ng/ml, erkeklerde (n=107) ise 25-OH D düzeyi ortalama 22.76 ± 8.52 ng/ml olarak bulunmuş ve cinsiyet açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (123).

D vitamini ile mevsim ilişkisine bakıldığında çalışmamızda D vitamini >30 ng/ml olan 809 hastadan 121 (% 15) ilk bahar mevsiminde değerlendirilirken 284 (% 35.1) hasta son bahar mevsiminde değerlendirilmiştir. Üçer aylık dört grup halinde karşılaştırıldığı zaman mevsimler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Elmas Ögüş ve arkadaşlarınca 2012 Ocak ve Aralık ayları arasında 4168 hastanın serum D vitamini düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların % 77.8 (3242) kadın, % 22.2 (926) erkektir. Ortalama D vitamini düzeyi tüm hastalar için 22.8 ± 13.27 ng/ml olarak saptanmıştır. Kadınlarda 22.49 ± 13.88 ng/ml, erkeklerde 23.75 ± 10.57 bulunmuştur. D vitamini düzeyleri bakımından cinsiyetler arasında ki fark anlamlı bulunmuştur. Aylara göre D vitamini düzeyinde ise Ocak ayı ortalama D vitamini düzeyi 15.1 ng/ml iken Haziran ayında 31.24 ng/ml saptanmıştır. Mevsimsel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (124).

Vuceljic ve arkadaşlarının Sırbistanda 95 post menopozal kadın hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 88.4 ünde vitamin D düzeyi <30ng/ml olarak bulunmuştur. Kış mevsimindeki yetersizlik % 94.5, yaz mevsiminde ise % 80 olarak saptanmış ve aralarında fark anlamlı kabul edilmiştir (125).

Çalışmamızda D vitamini düzeyi ve insülin direnci varlığı değerlendirilen 669 hastadan insülin direnci olduğu saptanan 251 hastanın % 6.8 'inin (n=17) serum D vitamini seviyesi normal (>30 ng/ml) olarak bulunmuştur. İnsülin direnci saptanmayanlarda ise bu oran % 9.3'dür (n=39). D vitamini yetersiz- eksik olarak değerlendirilen (<30ng/ml) 613 kişinin % 38.1'inde insülin direnci mevcut iken % 61.8 inde insülin direnci olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlara göre insülin direnci ile plazma D vitamini seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Sowjanya Bachali ve arkadaşlarının 50 sağlıklı 49 Tip 2 DM'li bireyle yaptığı çalışmada diabetli hasta grubunun ortalama D vitamini düzeyi 20,07 ng/ml iken sağlıklı grupta ortalama D vitamini düzeyi 23.89 ng/ml bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen bireylerde D vitamini düzeyi ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (126).

Çin de asya kökenli kişilerde yapılan bir çalışmada yetersiz D vitamini seviyesi ile metabolik sendromun doğru ilişkili olduğu, ancak D vitamini seviyesinin insülin direnci ile ters ilişkide olduğu bulunmuştur (127).

Yine Çin de Ağustos ile Kasım 2011 arasında 27-68 yaş aralığında, glukoz toleransı olmayan 897 hastanın D vitamini düzeyi incelenmiş, D vitamini ile insülin direnci arasında negatif ilişki olduğu, düşük D vitamini seviyesinin pek çok metabolik hastalık için risk faktörü olduğu saptanmıştır (128).

Alaa Badawi ve arkadaşlarınca Kanada da 1928 hastanın plazma D vitamini ile insülin direnci arasındaki ilişki Kanada Sağlık Ölçümleri Araştırması (Canadian Health Measures Survey) kayıtları incelenerek değerlendirilmiştir. Kadınlarda insülin direnci ortalama 2.3 ± 0.15 , erkeklerde 2.5 ± 0.11 saptanmıştır. Her iki cinsiyet için de plazma D vitamini seviyesi ile insülin düzeyi ve insülin direnci arasında ters bir ilişki bulunmuştur (129).

Lamendola ve arkadaşları tarafından 78 hasta 2003-2008 yılları arasında gözlemlenmiştir. Hastalar normal kilolu (BMI $<25\text{kg/m}^2$) ve obez (BMI $>30\text{kg/m}^2$) olarak gruplandırılmıştır. Normal kilolu gruptan 9 hastada serum D vitamini düzeyi <30 ng/ml bulunurken 17 hastada serum D vitamini düzeyi >30 ng/ml dir. Çalışmada D vitamini düzeyi obezite ve insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (130).

Bo Mi Song ve arkadaşlarınca KURE çalışması verilerinin kullanıldığı 65 yaş üstü kent ve kırsal bölgede yaşayanların serum D vitamin düzeyi ile insülin direnci karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 505 erkek 1123 kadın dahil edilmiştir. Ortalama serum D vitamini seviyesi erkeklerde kadınlara oranla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (49.4 ng/ml - 39.9 ng/ml). Sadece erkek hastalarda serum D vitamini ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Kentsel bölgede yaşayanlarda ortalama serum D vitamini seviyesi her iki cinsiyet için de daha düşük, insülin direnci ise daha yüksek bulunmuştur (131).

Eskişehir'de 39 normal kilolu sağlıklı birey ve 66 obez hasta ile Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obez grupta insülin direnci ortalaması 2.78 saptanırken kontrol grubunda 1.79 bulunmuştur. İR ve serum D vitamini seviyesi bakımından her iki grupta anlamlı fark bulunmuştur (132).

Erdönmez ve arkadaşlarınca yaş ortalaması 14.2 ± 1.8 olan 301 lise öğrencisinde serum D vitamini ve insülin direnci değerlendirilmiştir. Serum D vitamini seviyesine göre <10 ng/ml, $10-20$ ng/ml ve >20 ng/ml olarak 3 gruba ayrılmıştır. Her üç grup içinde serum D vitamini seviyesi ile insülin direnci arasında ilişki bulunamamıştır (133).

Pınar Akpınar ve arkadaşlarınca 35-65 yaş arasında 110 kadının denge, mobilite ve yürüyüş değerlendirilmesi ile serum D vitamini seviyesi karşılaştırılmıştır. Hastaların % 28.2 (31)'inde serum D vitamini düzeyi >30 ng/ml, % 20.9 (23) 'unda serum D vitamini düzeyi $20-30$ ng/ml , % 50.9(56) 'unda <20 ng/ml dir. D vitamini düzeyi ile hastaların fiziksel aktivite durumları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastalarda güneşlenme durumu ile açık ve kapalı giyim şekli ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastaların % 5.5 (n= 6)'inde sık düşme ,% 10 (n=11) 'unda kırık hikayesi, % 80.4(n=41) 'ünde osteopeni , % 54.5 (n=60) 'ünde osteoporoz mevcuttur (13).

Kanada da 5730 non-diabetic hasta (kadın = 2975, erkek=2755) koruyucu sağlık programına dahil edilmiştir. Bu hastalar 1.1 yıl takip edilmişler ve bazal ve takip sonrası değerleri karşılaştırılmıştır. Ortalama insülin direnci başlangıç ve takipte değişmemiş (IR = 1.6), başlangıçta insülin direnci prevalansı % 11 iken takipler sonrası % 13 olmuştur. Ortalama serum D vitamini seviyesi başlangıçta 89 nmol/l iken takipler sonrası 122 nmol/l 'ye yükselmiştir. D vitamini seviyesi < 50 nmol/l olanlarda (% 14) insülin direnci ile ters ilişkisi daha anlamlı bulunmuştur. Diğer değişkenlere de bakıldığında kan basıncı yüksekliğinin insülin direnci riskini artırdığı, alkol ve sigara kullanımının insülin direnci riskini azalttığı saptanmıştır (134).

Xiaomin Sun ve arkadaşları 40-79 yaş arasında 107 Japon erkeğin kardiorespiratuar fitness (CRF) ,serum D vitamini, glukoz ve insülin değerlendirilmiştir. Hastalar düşük CRF (n= 53) ve yüksek CRF (n= 54) olarak sınıflandırıldığında, düşük CRF li grupta insülin direnci ortalama 1.37 serum D vitamini seviyesi 33.2 nmol/l bulunmuştur. Yüksek CRF li grupta ise bu değerler 1.04-45.3 nmol/l'dir. Hastaların serum D vitamini seviyesine bakıldığında insülin ve İR ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (135).

Bijan Iraj ve arkadaşlarınca prediabetik ve serum D vitamini düzeyi <30 ng/ml olan 61 hasta üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Hastaların bazal İR ve serum D vitamini seviyeleri saptanmıştır. Birinci gruba(n= 21) ayda bir kez olmak üzere 2 ay 300 000 IU D vitamini intramuskuler uygulanmıştır. İkinci gruba (n= 20) beraberinde günlük 500 mg kalsiyum karbonat verilmiştir. Üçüncü gruba (n= 20) ise sadece günlük 500 mg kalsiyum karbonat verilmiştir. İki ay sonrasında bakılan serum D vitamini seviyesi ve insülin direnci bazal değerler ile karşılaştırılmıştır. Serum D vitamini seviyesi birinci grupta 12.6 ng/ml den 41.2 ng/ml 'ye, ikinci grupta 11 ng/ml den 35 ng/ml 'ye, üçüncü grupta ise 11.3 ng/ml den 15.5 ng/ml'ye yükselmiştir. İnsülin direnci ise birinci grupta 2.4 den 3.2' ye, ikinci grupta 2.5 den 3 'e, üçüncü grupta ise 2.8 'den 3.3 'e yükselmiştir (136) .

D vitamini tedavilerinde intramuskuler form ile oral D vitamini Seyed A . Hoseini ve arkadaşlarınca Mayıs-Kasım 2011 arasında karşılaştırılmıştır. 45 prediabetik hasta üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (n= 21) 50 000 IU oral vitamin D ve 500 mg kalsiyum karbonat, ikinci gruba (n= 9) 300 000 IU intramuskuler vitamin D ve 500 mg kalsiyum karbonat, üçüncü gruba (n=15) sadece 500 mg kalsiyum karbonat verilmiştir. D vitamini seviyesi < 75 nmol/l olan hastalara haftalık 50 000 IU D vitamini verilirken >75 nmol/l olan hastalara 2 haftada bir 50 000 IU D vitamini verilmiştir. Hastaların bazal değerleri ile 12 hafta sonra ki değerleri karşılaştırılmıştır. Birinci grup için IR değeri 2.3 ± 1.3 den 3.8 ± 6.5 'e (p değeri: 0.3) yükselmiş, serum D vitamini 77.5 ± 39.2 nmol/l den 118.8 ± 56.3 nmol/l 'ye (p değeri: 0.009) yükselmiştir. İkinci grupta IR değeri 2.1 ± 0.7 den 2.2 ± 1.2 'ye (p değeri:0.6) , D vitamini seviyesi de 80 ± 36 nmol/ l den 102.8 ± 43.3 nmol/l (p değeri=0.053) 'ye artarken sadece kalsiyum karbonat verilen üçüncü grupta IR 2.6 ± 1.2 değerinden 2 ± 0.9 (p değeri: 0.2) değerine, D vitamini seviyesi de 44.8 ± 18.3 nmol/l'den 34.6 ± 13.9 nmol/l şeklinde değişiklik göstermiştir. Oral vitamin D verilen grupta 12 hafta sonraki artış anlamlı bulunmuştur (137).

D vitamini tedavilerinin oral kullanılması Ülseratif Kolit, Çölyak ve Chron hastalığı gibi gastrointestinal emilim bozukluğu olan hastalar için olumsuz bir durumdur. Satia MC ve arkadaşlarınca ilk kez 20 sağlıklı 20 malarbsorbsiyonlu birey ile yapılan çalışmada D vitamininin bukkal sprey formu ile kapsül formu karşılaştırılmıştır. Günlük her biri 1000 IU D vitamini içeren kapsül formdan bir adet, bir pufta 500 IU D vitamini içeren sprey formdan ise iki puf kullanılmıştır. Çalışmada 30 günlük iki periyot şeklinde hastaların serum D vitamini seviyeleri takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki grupta da

bukkal sprey kullanan hastalarda serum D vitamini seviyesinde anlamlı artış bulunmuştur. Ancak bu konuda daha fazla hasta ile yapılacak çalışma daha kesin sonuçlar verebilir (138).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların BMI, giyim tarzı önceden D vitamini tedavisi alıp almadığı, PTH düzeyinin, fiziksel aktivite durumu, alkol-sigara kullanımı, osteoporoz varlığı, ek hastalık ve ilaç kullanım durumunun bilinmiyor olması, serum D vitamini ölçümlerinin tüm yıl içinde yapılmış olması çalışmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

2014 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Poliklinikleri'nde insülin direnci olan hastalar ile sağlıklı bireylerin D vitamini düzeylerini karşılaştırdığımız bu çalışmada plazma vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

D vitamini eksikliği genellikle asemptomatik veya atipik şikâyetlerle seyrettiğinden herhangi bir sebeple polikliniğe başvuran hastalarda da D vitamini eksikliğine yönelik risk faktörleri sorgulanmalıdır. D vitamini için en önemli kaynak güneş ışığıdır. Ülkemizin bulunduğu konumu nedeniyle Kasım ve Nisan ayları arasındaki dönemde güneş ışınlarının uygun açıda gelmemesi yanısıra, kapalı alanlarda geçirilen vaktin uzun olması, geleneksel giyim tarzı, güneş kremlerinin kullanımı hava kirliliği gibi nedenlerle güneş ışığından yeterince yararlanılmadığından, D vitamini eksikliği-yetersizliği sık görülmektedir. Tüm yaş gruplarına günün uygun saatlerinde kollar bacaklar ve yüz açıkta kalacak şekilde günde 20-30 dakika güneşlenme önerilmelidir. Camdan geçerek ulaşan güneş ışınlarının D vitamini sentezi için yararı yoktur. Birçok ülke de D vitamini desteği rutin bir önlem olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde de yeterli güneş ışığı alamayanlara D vitamini destek tedavisi başlanmalıdır. Tüm bebeklere de Mayıs 2005 tarihinden itibaren beslenme tarzı ne olursa olsun en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 U/gün (3 damla) D vitamini verilmesi önerilmektedir. Mayıs 2011 tarihinden itibaren de Sağlık Bakanlığı tarafından gebeler için 12. haftadan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay süreyle, annelere 1200 IU (9 damla) D vitamini desteği uygulanmaktadır.

D vitamini eksikliğini önlemek için Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine; IOM) yaşamın ilk bir yılı için günlük 400 IU D vitamini desteğinin hemen başlanılmasını, 1-70 yaş arasındakilere 600 IU/gün ve 70 yaşın üzerindekiilere de 800 IU/gün D vitamin desteği verilmesini önermektedir (88). Bu dozların kemik sağlığı için yeterli olduğu düşünülen D vitamini seviyesi olan 20 ng/ml için yeterli olduğu düşünülürken Endokrin Topluluğunun önerdiği 30 ng/ml seviyesi için ise yeterli değildir. Endokrin Topluluğu rehberine göre; infantlarda ilk bir yıl için günlük 400-1000 IU (2000 IU'ye kadar güvenli), 1-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlar için günlük 600-1000 IU (4000 IU'ye kadar güvenli), 18 yaş üzeri erişkinler için ise günlük 1500-2000 IU (10,000 IU'ye kadar güvenli) D vitamini desteği önermektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1-Kara S. Yaygın kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve risk faktörleri, Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2013;4(4):488–491.
- 2- Özkan B, Döneray H D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 54;99–119.
- 3- Övet Neslihan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Fizik Tedavi-Rehabilitasyon Polikliniklerine Başvuran 18-49 Yaş arası Kadınlarda Giyim Tarzı ve D Vitamini Düzeylerinin Araştırılması, Ankara 2014 (Uzmanlık Tezi)
- 4- Kutsal YG. Postmenopozal Osteoporotik Kadınlarda Giyim Tercihlerinin D Vitamini ve Kemik Mineral Dansiteleri Üzerine Etkisi, Türk Osteoporoz Dergisi. 2011;17:85-8.
- 5- Cade C, Norman AW. Rapid normalization/ stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D– deficient rat. Endocrinology 1987;120:1490 –1497.
- 6- Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: The clinical spectrum. Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book. 1995; 6: 193-232
- 7- George A. Bray Classification and Evaluation of the Overweight Patient, Handbook of Obesity, Clinical Applications, Third Edition, 2008, sayfa 1-29
- 8- Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucosetolerance and blood pressure. Diabetes Res 1989;11: 141
- 9- National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adults Treatment Panel III. Executive Summary Bethesda: NIH, 2001.
- 10-Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch SM , Haffner SM. NCEP defined Metabolic Syndrome, Diabetesand Prevalence of Coronary Heart Disease among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. Diabetes 2003; 52:1210ñ1214.
- 11- Harvey RA, Champe PC. Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews 3.baskı, 2007; Sayfa 384–387. Nobel Tıp Kitabevi, ISBN : 9789754205794

- 12- Holick MF. Vitamin D Deficiency, Medical Progress. The New England Journal Of Medicine. 2007;357 (3): 266–281.
- 13- Akpınar ve ark. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18:13-8
- 14- Ongen B, Kabaroglu C, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2008; 6(1): 23–31.
- 15- Vieth R. The Pharmacology of Vitamin D, Including Fortification Strategies. In Vitamin D: Second Edition, Burlington: Elsevier Academic Press (2005) pg. 995-1015. ISBN: 995-1015
- 16- Shea MK, Houston DK, Tooze JA, et al. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: The health, aging and body composition study. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 1165-74.
- 17- Burtis C, Ashwood ER. Klinik Kimyada Temel İlkeler Tietz 5. baskı, Palme Yayıncılık 2005 Sayfa 809-812. ISBN: 975-8992-13-3
- 18- Ovesen et al. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. Proceedings of the Nutrition Society 2003; 62: 813-821.
- 19- Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, 2002. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2813.htm> Accessed: 30.10.2013.
- 20- Akyıldızlar E. Anneler Ve Kızlarının Güneşten Yararlanma Durumları Ve Beslenme Alışkanlıklarının D Vitamini Ve Diğer Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. İstanbul Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014. p. 5–77.
- 21- Nina G., Jablonski and George Chaplin, The evolution of human skin coloration. Journal of Human Evolution 39, 57–106, (2000).
- 22- Türkyılmaz A.K. Fibromiyalji Hastalarında Kemik Mineral Yoğunluğu İle Serum D Vitamini Düzeyinin Ağrı Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. İstanbul–2009 (Uzmanlık Tezi
- 23- De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004; 80(6 Suppl): 1689–1696.

- 24- Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2002; 88: 259–66. 66
- 25- Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*. 2006;371(1-2):1–12
- 26- Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10(1):782.
- 27- Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92: 17- 25.
- 28- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287– 9.
- 29- Yuen AW, Jablonski NG. Vitamin D: in the evolution of human skin colour. *Med Hypotheses*. 2010; 74(1): 39–44.
- 21- Nina G., Jablonski and George Chaplin, The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution* 39, 57–106, (2000).
- 31- Holick M. Sunlight and Vitamin D for Bone Health and Prevent of Autoimmune Diseases, Cancers and Cardiovascular Disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1678–88.
- 32- Kift R, Berry JL, Vail A, Durkin MT, Rhodes LE, Webb AR. Lifestyle factors including less cutaneous sun exposure contribute to starkly lower vitamin D levels in U.K. South Asians compared with the white population. *Br J Dermatol*. 2013; 169(6): 1272-8.
- 33- Feldmeyer L, Shojaati G, Spanaus KS, Navarini A, Theler B, Donghi D, Urosevic-Maiwald M, Glatz M, Imhof L, Barysch MJ, Dummer R, Roos M, French LE, Surber C, Hofbauer GF. Phototherapy with UVB narrowband, UVA/UVBnb, and UVA1 differentially impacts serum 25-hydroxyvitamin-D3. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4): 530-6.
- 34- Godar DE, Landry RJ, Lucas AD. Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D3 levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma. *Med Hypotheses*. 2009; 72(4): 434–443.

- 35- Newton-Bishop JA, Chang YM, Elliott F, Chan M, Leake S, Karpavicius B, Haynes S, Fitzgibbon E, Kukulizch K, Randerson-Moor J, Elder DE, Bishop DT, Barrett JH. Relationship between sun exposure and melanoma risk for tumours in different body sites in a large case-control study in a temperate climate. *Eur J Cancer*. 2011; 47(5): 732-41.
- 36- Arık S. Hashimoto Tiroiditinde 25-Hidroksi-D Vitamini ve Paratiroid Hormon Düzeyi. İstanbul–2008 (Uzmanlık Tezi).
- 37- Matsouka LY, Ide L, Wortsman J, Maclaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165-8.
- 38- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *Journal of Steroid Biochemistry&Moleculer Biology* 2007; 103:620-5.
- 39- Holick MF, et al. Guidelines on Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911–1930.
- 40- Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2015
- 41- World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003.
- 42- Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80: 841–846.
- 43- Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendation for Canadian mothers and infants (www.cps.ca).
- 44 - Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
- 45- T.C. Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı. Erişim adresi: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destekprogrami.html>
Erişim Tarihi: 17.01.2014
- 46- Sahillioğlu ve ark. 25-OH-Vitamin D Hormon için Tandem Kütle Spektrometrede Yöntem Geçerli Kılma Çalışması ve Bu Yöntemin Farklı Yöntemlerle Karşılaştırılması [Method validation of tandem mass spectrometry for 25-Hydroxyvitamin D3 and

comparison of this method with other methods] *Türk Biyokimya Dergisi* [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2011; 36 (1): 73–79.

47- Vogeser M. Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2010; 121: 565–73.

48- Köksal G. (2009). Kalsiyum ve D Vitamini Gereksinimleri. Danone Enstitüsü Beslenme Serisi, No:2, Kalsiyumve D Vitamini Metabolizması, 25-34.

49- Zittermann A, Gummert JF. Sun, vitamin D, and cardiovascular disease. *J. Photochem. Photobiol.* 2010; B 101: 124–129. 71

50- Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 339-414

51- Chiang K. Vitamin D for the prevention and treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3349–54.

52- Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8): 2980-5.

53- Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42: 14-27. Derleme.

54- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28. [Erratum, *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1253.]

55- Lappe J, Travers-Gustafson D, Davies K, Recker R, Heaney R. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–91

56- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012; 33(3): 456-49

57- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. Optimal vitamin D status for colorectal cancer

prevention: a quantitative meta analysis. *American Journal of Preventive Medicine* 2007; 32: 210–21.

58- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(3): 362–371.

59- White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76: 3837–3843.

60- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003; 57(4): 258–261.

61- Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med* 2008; 168: 771–2.

62- Pittas A, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in Type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–29.

63- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements* 2011;1:111-115

64- London GM, Guerin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613-620

65- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314

66- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511

67- Sağlık AÇ. Çocuklarda Vücut Kitle İndeksi İle İnsülin Direnci Ve D Vitamini Düzeyleri Arasındaki İlişk. *Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*; 2013. p. 33–7.

68- Buğrul F. Süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin annelerine verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisi. *İstanbul Üniversitesi Çocuk sağlığı Enstitüsü*; 2011. p. 3–40.

- 69- B S, Kasapçopur Ö. Vitamin D ve Romatolojik Hastalıklar. *Turkiye Klin J Pediatr Sci*. 2012;8(2):114–8.
- 70- Cutulo M, Pizzorni P, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Rev*. 2011;11(2):84–7.
- 71- Heine, G., Anton, K., Henz, B.M., Worm M. 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ Inhibits Anti-CD40 Plus IL-Mediated IgE Production in Vitro. *Eur J Immunol*. 2002;32(12):3395–404.
- 72- Parlak M, Kuşkay S, Erdem T, Altay Z, Umudum Z. Psöriazis ve D vitamini metabolizması. *T Klin Dermatoloji*. 1997;7:92–5.
- 73- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30
- 74- Soni M, et al. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:79-82
- 75- Evatt ML, et al. *Arch Neurol*. 2008 Oct;65(10):1348-52.
- 76- Fernandes de Abreu DA, et al. *J Neurol Sci*. 2011 Dec 15;311(1-2):64-8.)
- 77- Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-12
- 78- Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann NY Acad Sci* 2004;1037:84-95.
- 79- Taback SP, Simons FER. Anaphylaxis and Vitamin D: a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:128-30.
- 80- Akman Ö. 1 - 16 Yaş Arası Çocuklarda D Vitamini Düzeyi ve Buna Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi. *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*; p. 1–5.
- 81- Thandrayen K, Pettifor J. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;38:303–20.
- 82- American Academy of Pediatrics. Clinical Report: Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D. *Pediatrics*. 2003;111:908– 911

- 83- Snijder, MB., Van Dam, RM., Visser, M. (2005). Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 4119–4123.
- 84- McCarty, MF., Thomas, CA. (2003). PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses*, 6, 535-542.
- 85- Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2008; 69(4): 535-541.
- 86- Boucher, BJ., Mannan, N., Noonan, K., Hales, CN., Evans, SJ. (1995). Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*, 38,1239-1245
- 87- Hollick MF, Krane SM. Introduction to Bone and Mineral Metabolism, in Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed, McGraw Hill Companies; 2001. p. 2198–2201. ISBN: 0070072728
- 88- IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press, 2011. Erişim adresi: <http://www.iom.edu/vitamind>, Erişim Tarihi: 20.10.2013 70
- 89- Henquin JC. Cell Biology of Insulin Secretion. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston:Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.
- 90- Bloomgarden, Z.T., Insulin resistance concepts. *Diabetes Care*, 2007. 30(5): p. 1320-6
- 91- R. C. Turner, R. R. Holman, D. Matthews, T. D. Hockaday ve J. Peto, «Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations,» *Metabolism*, cilt 28, pp. 1086-1096, 1979.
- 92- R. C. Turner, J. A. Grayburn, G. B. Newman ve J. D. Nabarro, «Measurement of the insulin delivery rate in man,» *J Clin Endocrinol*, cilt 33, pp. 279-286, 1971.

- 93- R. N. Bergman ve R. J. Bucolo, «Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose balance,» Am J Physiol, cilt 227, pp. 1314-1322, 1974.
- 94- T. M. Wallace, J. C. Levy ve D. R. Matthews, «Use and Abuse of HOMA Modeling,» Diabetes Care, cilt 27, pp. 1487-1495, 2004.
- 95- Jorvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet 1994;343:91-95.
- 96- Olefsky JM, Reven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insülin levels and insulin sensitivity. Diabetes 1997;26:680-88.
- 97- Nuutila P, Raitaka M, Lorne H. Role of blood flow in regulating insulin-stimulated glucose uptake in humans. J Clin Invest 1996; 97:1741-47
- 98-Gerald Reaven. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Managment of Cardiovascular Disease. Circulation 2002;106:286-288
- 99- Barsh GS, Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. Nature 2000;404:644-51.
- 100- Stone K.D Receptors: Structure and Function. Am J Med 1998;105:244-50.
- 101- Ferrannini E. Vich S, Beek NH, et al. European group for the study of insulin resistance (EGIR) insülin action and age. Diabetes 1996;945-947.
- 102- Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al: Increased prevalance of the metabolic syndrome with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res 2006;298:321-8.
- 103- Kern P, Subramanian R, Chunling L. Adipose tissue TNF and IL-6 expression in obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:745-51.
- 104- Fulop T., Tessier D., Carpentier A. The Metabolic Syndrome. Pathology Biology, 2006; 54: 375-386.
- 105- Karşıdağ K., Karaciğer ve Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 75-77.
- 106- Hawkins M., Rosetti L. Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Kahn CR., Weir GC., King GL., Jacobson AM., Moses AC., Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 425-441.

- 107- Sesti G., Pathophysiology of Insulin Resistance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006; 20: 665-679.
- 108- Bolu E. İnsülin Etkisi ve İnsülin Direnci Mekanizmaları. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004; 47-69.
- 109- Yumuk V. Yağ ve Kas Dokuda İnsülin Direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004; 79-80.
- 110- Zimmet ZP., Grady SM., Eckel RE. The Metabolic Syndrome. Lancet, 2005; 365:1415-1428. .
- 111- Murakami T., Michelagnoli S., Longhi R., Gianfranceschi F., Calabresi L., Sirtari CR. Et al. Triglycerides are Major Determinants of Cholesterol Esterification/ Transfer and HDL Remodelling in Human Plasma. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 1995; 18:19-28.
- 112- Brinton EA., Eisenberg S., Breslow JL. Increased Apo A-I and Apo A-II Fractional Catabolic Rate in Patients With Low High Density Lipoprotein-Cholesterol Levels With or Without Hypertriglyceridemia. J Clin Invest 1991; 87: 536-44.
- 113- Laakso M., Tip 2 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı. Ed. Goldstein JB., Wieland DM. Tip 2 Diyabet. Çeviri: Dursun AN., Akman M., Akdeniz Z., Sucaklı B., Aksan AD.; AND Danışmanlık ve Yayıncılık İstanbul 2003: 1-28.
- 114- Onat A, Ayhan E, Hergenç G, et al. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish women: relation of visceral fat and body fat mass to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance, and blood pressure. Metabolism. 2009;58:963-70.
- 115- Xydakis, A.M., Case, C.C., Jones, P.H., Hoogeveen, R.C., Liu, M.Y., Smith, E.O. ve diğerleri. (2004). Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: The impact of rapid weight loss through caloric restriction. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89(6), 2697-2703.
- 116- Riccardi, G., Rivellese, A.A. (2000). Dietary treatment of the metabolic syndrome—the optimal diet. British Journal of Nutrition, 83(Suppl 1), S143-S148.

- 117- McGillicuddy, F.C., Roche, H.M. (2012). Nutritional status, genetic susceptibility, and insulin resistance—important precedents to atherosclerosis. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56(7), 1173-1184
- 118- Iglay, H.B., Thyfault, J.P., Apolzan, J.W., Campbell, W.W. (2007). Resistance training and dietary protein: effects of glucose tolerance and contents of skeletal muscle insulin signaling proteins in older persons. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85, 1005-1013.
- 119- Isharwal, S., Misra, A., Wasir, J.S., Nigam, P. (2009). Diet and insulin resistance: A review and Asian Indian perspective. *Indian Journal of Medical Research*, 129, 485-499.
- 120- Bessesen, D.H. (2001). The role of carbohydrate in insulin resistance. *Journal of Nutrition*, 131, 2782S-2786S.
- 121- Bo Mi Song, Hyeon Chang Kim, Dong Phil Choi, Sun Min Oh, and Il Suh *Yonsei Med J* 55(4):1036-1041, 2014
- 122- Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalcı O. (2000). Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J. Endocrinol Invest* 23:3: 173-177
- 123- Uçar F, Yavuz TM, Özden SA, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-15.
- 124- Elmas Ögüş, Hatice Sürer, Aytün Ş. Kılınç Vildan Fidancı Gülsen Yılmaz Nermin Dindar, Alpaslan Karakaş *Ankara Med J*, 2015, 15(1):1-5 DOI:10.17098/amj.88875 *Ankara Med J*, Cilt 15, Sayı 1, 2015
- 125- Vuceljic M, Ilic-Stojanovic O, Lazovic M, Grajic M. Vitamin D and parathyroid hormone in relation to bonemineral density in postmenopausal women. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(3):243-8.
- 126- Sowjanya Bachali, K. Dasu, K. Ramalingam J. N. Naidu *Ind J Clin Biochem* (Jan-Mar 2013) 28(1):74-78

- 127- Ling L, Zhijie Y, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*. 2009;32:1278–83.
- 128- Lin Ding, Congcong Wang, Heliang Ma, Yuling Tian, Yong Lu, and Shuguang Pang Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Endocrinology* Volume 2014, Article ID 870235, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/870235>
- 129- Alaa Badawi Suzan Sayegh eman Sadoun Mohamed al-Thani Paul arora Pierre S haddad *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7 297–303
- 130- Cynthia A Lamendola, Danit Ariel, David Feldman, and Gerald M Reaven *Am J Clin Nutr* 2012;95:1055–9. Printed in USA. 2012 American Society for Nutrition
- 131- Bo Mi Song , Yumie Rhee , Chang Oh Kim , Yoosik Youm , Kyoung Min Kim Eun Young Lee , Ju-Mi Lee , Young Mi Yoon and Hyeon Chang Kim *Nutrients* 2014, 6, 5806-5818; doi:10.3390/nu6125806
- 132- Bilge, et al Vitamin D and HOMA IR values in Obese Subjects *Nigerian Journal of Clinical Practice* May-Jun 2015 Vol 18 Issue 3
- 133- Dilek Erdönmez, Şükrü Hatun, Filiz Mine Çizmecioğlu, Alev Keser *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(4):198-201 DO I: 10.4274/jcrpe.507
- 134- Truong-Minh Pham, John Paul Ekwaru, Sarah A. Loehr, Paul J. Veugelers The Relationship of Serum 25-HydroxyvitaminD and Insulin Resistance among Nondiabetic Canadians: A Longitudinal Analysis of Participants of a Preventive Health Program *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0141081 October 21, 2015
- 135- Xiaomin Sun, Zhen-Bo Cao, Kumpei Tanisawa, Tomoko Ito, Satomi Oshima and Mitsuru Higuchi *Nutrients* 2015, 7, 91-102; doi:10.3390/nu7010091
- 136- Bijan Iraj, Ashraf Aminorroaya, and Massoud Amini *J Res Pharm Pract*. 2012 Oct-Dec; 1(2): 60–65. doi: 10.4103/2279-042X.108372 PMID: PMC4076860
- 137- Seyed A. Hoseini, Ashraf Aminorroaya, and Massoud Amini The effects of oral vitamin D on insulin resistance in pre-diabetic patients *J Res Med Sci*. 2013 Jan; 18(1): 47–51.
- 138- MC Satia AG Mukim KD Tibrewala and MS Bhavsar Satia et al. *Nutrition Journal* (2015) 14:114 DOI 10.1186/s12937-015-0105-1

8. EK

Etik Kurul Onayı



T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 147

10.06.2015

KONU : 10.06.2015 Tarih ve 124 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Yrd. Doç. Dr. Ahmet KESKİN
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz "2014 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Poliklinikleri'nde insülin direnci olan hastalar ile sağlıklı bireylerin D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması" isimli Dr. Derya KAYA BABIRHAN'nin tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10/06/2015 tarih ve 124 sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

Bilgilerinize rica ederim.

Yrd. Doç. Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

9.ÖZGEÇMİŞ

Derya Kaya Babırhan 1982 yılında Çorum'da doğdu. İlk orta ve lise öğrenimini Çorum'da tamamladı. 2000 yılında girdiği Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldu. Ağustos 2007-Ekim 2008 yılları arasında pratisyen hekim olarak Şanlıurfa Suruç ilçesi Yukarı Oylum Sağlık Ocağında görev yaptı. Ocak 2009-Ekim 2011 yılları arasında Çorum'da özel bir hastanenin acil servisinde çalıştı.2013 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği'nde asistan hekim olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk annesidir.