



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREDİYABET HASTALARINDA D VİTAMİNİ VE PARATHORMONA GÖRE
İNSULİN DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer YÜZÜGÜLEN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil ERDOĞDU

KARS – 2018

ÖNSÖZ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince verdikleri destek ve katkılarından, gösterdikleri sevgi ve anlayıştan dolayı tez hocam ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Dr. İbrahim Halil ERDOĞDU başta olmak üzere değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Eray ATALAY, Dr. Öğr. Üyesi Lütfiye Seçil Deniz BALYEN, Prof. Dr. Gül GÜRSOY'a ve aramıza yeni katılan hocalarımız Prof. Dr. Başol CANBAKAN ve Prof. Dr. Sema CANBAKAN' a

Dört yıl boyunca çalışmalarımızı uyumlu bir şekilde yürüttüğümüz, iyi ve kötü zamanlarda birbirimize destek olduğumuz asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Varlığı ile başından beri, dünyanın daha yaşanılır bir yer olmasını sağlayan, sevdiğim, hayat arkadaşım sevgili eşime

Teşekkür ederim.

Dr. Ömer Yüzügülen

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz	i
İçindekiler	ii
Tablolar Listesi	v
Şekiller Listesi	vi
Kısaltmalar Listesi	vii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Diyabetes Mellitus	7
4.1.1. Tarihçe	7
4.1.2. Tanım	8
4.1.3. Epidemiyoloji	8
4.1.4. Tanı	9
4.1.5. Diyabetin Sınıflandırılması	10
4.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi	15
4.1.7. Diyabetes Mellitus Tedavisi	15
4.2. Prediyabet	16
4.2.1. Tarihçe	16
4.2.2. Tanı	17
4.2.3. Prediyabetin Epidemiyolojisi	18
4.2.3.1. Dünyadaki Durum	18
4.2.3.2. Türkiye'deki Durum	19
4.2.4. Prediyabetin Klinik Önemi	19
4.2.5. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)	20
4.2.5.1. OGTT Endikasyonları	21
4.2.5.2. OGTT'ye Hazırlık	22
4.2.5.3. OGTT Testinin Yapılışı	22
4.2.6. Prediyabet Patogenezi	22

4.2.7. Prediyabetin Risk Faktörleri	24
4.2.8. Diyabet ve Prediyabet İlişkisi	24
4.2.9. Prediyabet Komplikasyonları ve Tedavisi	26
4.3. İnsülin	27
4.3.1. İnsülin Tanımı	27
4.3.2. İnsülin Direnci Tanımı	28
4.3.3. İnsülin Direnci Etiyopatogenezi	28
4.3.4. İnsülin Direnci Fizyopatolojisi	31
4.3.5. İnsülin Direnci Prevalansı	32
4.3.6. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	32
4.3.7. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet	34
4.3.8. İnsülin Direncinde Diyet Tedavisi	36
4.4. D Vitamini – Hormunu	36
4.4.1. Tanım, Tarihçe ve Önemi	36
4.4.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması	37
4.4.3. D Vitamini Metabolitleri ve Eliminasyonu	39
4.4.4. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	40
4.4.5. D Vitamini Gereksinimi	41
4.4.6. D Vitamini Ölçüm Yöntemleri	42
4.4.7. D Vitamini Eksikliği/Yetmezliği Tedavisi	43
4.4.8. D Vitamini Kaynakları	43
4.4.9. D Vitamini Düzeyleri	44
4.4.10. D vitamini Etkileri	44
4.4.11. Tip 2 Diyabet ve Vitamin D İlişkisi	49
4.5. Parathormon	50
4.5.1. Tanımı ve Klinik Önemi	50
4.5.2. Hiperparatiroidi	52
4.5.3. D Vitamini, Kalsiyum ve Paratiroid Hormon İlişkisi	56
4.5.4. PTH Salınımının Kontrolü	56
4.5.5. Paratiroid hormonun etkileri	56
4.5.6. Kalsiyum Homeostazı ve Hipokalsemi	58
5. MATERYAL VE METOD	60
5.1. Araştırmanın Tipi	60
5.2. Araştırmanın Evreni	60

5.3. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	60
5.4. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri	61
5.5. Araştırmanın Değişkenleri	61
5.5.1. Bağımlı Değişkenler	61
5.5.2. Bağımsız Değişkenler	62
5.6. Araştırmada Kullanılan Araç-Gereç	63
5.7. Araştırmanın Uygulama Şekli	63
5.8. Etik Kurul İzni	64
5.9. Veri Girişi ve Verilerin Düzenlenmesi	64
5.10. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler	64
6. BULGULAR	66
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	85
8. KAYNAKLAR	95
9. ÖZGEÇMİŞ	112

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Tip 2 Diyabet ve Glukoz Metabolizması Bozukluklarında Tanı Kriterleri	9
Tablo 2. Prediyabet Tanı Kriterleri	17
Tablo 3. İnsülin Direncinin Etyolojik Sınıflaması	29
Tablo 4. İnsülin Direncinde Rol Alan Gen Defektleri	30
Tablo 5. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri	41
Tablo 6. Sekonder Hiperparatiroidi Nedenleri	55
Tablo 7. Korelasyon Katsayısına Göre İlişki Durumu	65
Tablo 8. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Boy, Kilo ve VKİ Dağılımı	66
Tablo 9. Katılımcıların Cinsiyete Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	67
Tablo 10. Hastaların Cinsiyet Durumuna Göre VKİ, Vitamin D ve İnsülin Direnci Gruplarının Dağılımı	68
Tablo 11. Vitamin D Gruplarının Bazı Parametrelerinin Karşılaştırılması	71
Tablo 12. Vitamin D Grupları İle VKİ Grupları ve İnsülin Direnci Varlığının Karşılaştırılması	72
Tablo 13. İnsülin Direnci Varlığına Göre Vitamin D Değerlerinin Değerlendirilmesi	73
Tablo 14. Vitamin D Gruplarına Göre HOMA_IR Değerlerinin Değerlendirilmesi	74
Tablo 15. Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre BAG Varlığının Karşılaştırılması	76
Tablo 16. Katılımcıların BAG Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	78
Tablo 17. Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre BGT Varlığının Karşılaştırılması	80
Tablo 18. Katılımcıların BGT Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	81
Tablo 19. BAG ve BGT Pozitif Olanların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	82
Tablo 20. İnsülin Direnci, Vitamin D ve PTH Arasındaki Korelasyon İlişkisinin İncelenmesi	82
Tablo 21. Hastaların Cinsiyet, Yaş, VKİ, İnsülin Direnci Varlığı ve Bazı Laboratuvar Değerlerinin BAG ve BGT Varlığına Etkisini Değerlendirmek Üzere Yapılan Lojistik Regresyon Analizi Sonucu	84

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Diyabetin Doğal Seyri	14
Şekil 2. Erişkinlerde Tip 2 Diyabet Taraması ve Tanılama	21
Şekil 3. Diyabetik Nefropatili Hastalarda Vitamin D Tedavisinin Proteinüri Üzerine Etkisi	27
Şekil 4. Vitamin D Metabolizması	39
Şekil 5. Katılımcıların Cinsiyete Göre VKİ Gruplarının Dağılımı	69
Şekil 6. Katılımcıların Cinsiyete Göre İnsülin Direnci Gruplarının Dağılımı	69
Şekil 7. Katılımcıların Cinsiyete Göre Vitamin D Gruplarının Dağılımı	70
Şekil 8. Katılımcıların Vitamin D Gruplarına Göre VKİ Gruplarının Dağılımı	72
Şekil 9. Katılımcıların Vitamin D Gruplarına Göre İnsülin Direnci Dağılımı	73
Şekil 10. Katılımcıların İnsülin Direnci Varlığına Göre Vitamin D Düzeyleri	74
Şekil 11. Katılımcıların Vitamin D Gruplarına Göre HOMA_IR Düzeyleri	75
Şekil 12. Cinsiyete Göre BAG Varlığının Dağılımı	77
Şekil 13. BAG Varlığına Göre İnsülin Direnci Dağılımı	77
Şekil 14. BAG Varlığına Göre İnsülin Düzeylerinin Dağılımı	79
Şekil 15. BAG Varlığına Göre HOMA_IR Düzeylerinin Dağılımı	79
Şekil 16. PTH İle Vitamin D Arasındaki Korelasyon Grafiği	83
Şekil 17. HOMA_IR İle Vitamin D Arasındaki Korelasyon Grafiği	83

KISALTMALAR

TC: Türkiye Cumhuriyeti

DM: Diyabetes Mellitus

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CDC: Amerika Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c

PTH: Parathormon

DNA: Deoksiribo nükleik asit

APG: Açlık plazma glukoz

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

EASD: Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFCC: The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

DSÖ/WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

NDDG: National Diyabetes Data Group

NHANES: The Third National Health and Nutrition Examination Survey

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

Hct: Hemotokrit

Hb: Hemoglobin

DECODE: Diyabetin Epidemiyolojisi: Avrupa'da Tanımlayıcı Kriterlerin Ortak Araştırması

DECODA: Diyabetin Epidemiyolojisi: Asya'da Tanımlayıcı Kriterlerin Ortak Araştırması

VKİ: Vücut kütle indeksi

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

mmHg: milimetre / civa

mg/dL: miligram / desilitre

IGF-1: İnsülin benzeri growth faktör-1

CIGMA: Glikozun sürekli infuzyon modeli

HECT: Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi

TVİDİ: Tüm vücut insülin duyarlılık indeksi

QUICKI: Quantitative insülin sensitivity check index

IVGTT: İntravenöz glukoz tolerans testi

7-DHC: 7-dehidrokolesterol

DBP: D vitamini bağlayıcı protein

25(OH)D2: 25-hidroksiergokalsiferol

25(OH)D3: 25 hidroksikolekalsiferol

UVB: Ultraviyole B

HPLC: High Performance Liquid Chromotography

RANKL: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand

VDR: Vitamin D reseptörü

IU: International unit

ANA: Anti nükleer antikör

MEN: Multiple endokrin neoplazi

DEXA: dual enerji x-ray absorbometri

FHH: Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi

cAMP: Siklik adenosin monofosfat

IL: İnterlökin

TNF: Tumor necrosis factor

CaSRs: Calcium-sensing receptor



1. ÖZET

Prediyabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) diyabetin klinik bulguları ya da komplikasyonlarının bulunmadığı, fakat DM riskinin arttığı durumdur. Çalışmalar prediyabetin; D vitamini, insülin ve PTH düzeyleri ile ilişkili olduğu göstermektedir. Bu çalışmada, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran prediyabetik hastalarda D vitamini, PTH ve insülin duyarlılığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu araştırma, tanımlayıcı olup 1 Haziran 2017 ve 30 Kasım 2017 arasında polikliniğe başvuran ve prediyabet olduğu saptanmış 15-87 yaş arası 100 kişi ile yapılmıştır. İstatiksel analiz SPSS 19,0 paket programı ile yapılmış, tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma, ortanca olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ve Yates düzeltilmeli ki-kare ile Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler normal dağılmadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis) ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır.

Katılımcıların %27'si erkek, %73'ü kadındır. Yaş ortalaması $50,5 \pm 14,9$ 'dur. Kadınlarda, PTH ve PLT; erkeklerde vitamin D, ALT, üre, kreatinin, Hb, htc değerleri anlamlı şekilde daha yüksektir. Kadınların %84,9'unda vitamin D eksikliği, %9,6'sında vitamin D yetmezliği varken %5,5'inde vitamin D normaldir. Erkeklerin ise %77,8'inde vitamin D eksikliği, %18,5'inde vitamin D yetmezliği varken, %3,7'sinde vitamin D düzeyleri normaldir ($p=0,459$). İnsülin direnci kadınlarda %45,2, erkeklerde %33,3 sıklıkta görülmüştür ($p=0,401$). Vitamin D eksikliği olanların %45,8'inde, vitamin D yetmezliği olanların %25,0'ında, vitamin D değeri normal olanların ise %20,0'ında insülin direnci vardır. Vitamin D grupları arasında VKİ ve HOMA_IR açısından anlamlı fark yoktur.

BAG olanlarda ortalama insülin $10,8 \pm 6,2$, HOMA_IR $2,9 \pm 1,7$, PTH $64,3 \pm 42,0$ ve vitamin D $16,0 \pm 7,7$ 'dir. BGT olanlarda ortalama insülin $8,1 \pm 4,0$, HOMA_IR $2,0 \pm 1,1$, PTH $54,2 \pm 20,7$ ve vitamin D $15,5 \pm 5,9$ 'dur. BAG olanlarda BGT olanlara göre AKŞ, insülin ve HOMA_IR anlamlı yüksek iken, BGT olanlarda yaş anlamlı şekilde daha yüksektir.

Vitamin D ile PTH arasında orta derece negatif korelasyon bulunurken, HOMA_IR ve PTH arasında anlamlı korelasyon ilişkisi yoktur. Lojistik regresyon analizine göre BAG olanlarda insülin direnci 25,2 kat daha yüksek, Ca düzeyi 0,08 kat daha düşüktür. BGT olanlarda PTH düzeyi 1,08 kat daha yüksektir. İnsülin direnci olanlarda olmayanlara göre 25,2 kat daha sık BAG görülmektedir. Ca değerindeki 1 birim artış BAG riskini 12,5 kat azaltmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki bulgular göstermiştir ki, diyabet, vitamin D, PTH ve insülin direnci birbirinden bağımsız düşünülemez. Pek çok yayın bu hipotezi destekler niteliktedir. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi birçok patolojik durumun temelinde vitamin D, PTH ve insülin arasındaki ilişkinin yattığına dair kuşku mevcuttur. Bu yönü ile bu çalışma hastalıklar temelinde daha ayrıntılı çalışmaların yapılmasına öncülük edecektir.

Anahtar Sözcükler: Prediyabet, insülin direnci, vitamin D, parathormon

2.ABSTRACT

EVALUATION OF INSULIN SENSITIVITY ACCORDING TO D VITAMIN AND PARATHORMON IN PREDIABETIC PATIENTS

Pre-diabetes includes impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). Pre-diabetes is a condition in which there are no clinical signs or complications of diabetes, but the risk of DM is increased. A lot of studies suggest that there is a relationship between prediabetes and vitamin D, insulin and PTH levels. In this study, it was aimed to evaluation of vitamin D, PTH and insulin sensitivity in prediabetic patients apply to the Internal Medicine clinic of the Faculty of Medicine of Kafkas University.

This is a descriptive research that has been done between 1 June and 30 November 2017 with 100 people between the ages of 15 and 87 who were diagnosed with prediabetes. Statistical analysis was performed with SPSS 19.0 package program, descriptive values were given as number, percentage, mean±standard deviation, median. Pearson and Yates corrected Chi-square and Fisher tests were used to compare categorical variables. Since continuous variables were not normally distributed, they were compared with nonparametric tests (Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis). The relationship between variables was assessed using the Spearman Correlation Test. Significance level $p < 0,05$.

27% of the participants were male and 73% were females. The average age is 50.5 ± 14.9 . In women, PTH and PLT; In males, vitamin D, ALT, urea, creatinine, Hb, htc values are significantly higher. While 84.9% of women had severe vitamin D deficiency, 9.6% had vitamin D insufficiency, while 5.5% had normal vitamin D. In males, 77.8% had severe vitamin D deficiency, 18.5% had vitamin D insufficiency, and 3.7% had normal vitamin D levels ($p=0,459$). Insulin resistance was found to be 45.2% in women and 33.3% in men ($p=0.401$). Insulin resistance is present in 45.8% of those with severe vitamin D deficiency, 25.0% of those with vitamin D deficiency and 20.0% of those with normal vitamin D levels. There was no significant difference between the vitamin D groups in terms of BMI and HOMA_IR.

In IFG cases, mean insulin was $10,8 \pm 6,2$, mean HOMA_IR was $2,9 \pm 1,7$, mean PTH was $64,3 \pm 42,0$ and mean vitamin D was $16,0 \pm 7,7$. In the IGT cases, mean insulin was 8.1 ± 4.0 , mean HOMA_IR was 2.0 ± 1.1 , mean PTH was 54.2 ± 20.7 and mean vitamin D was 15.5 ± 5.9 . According to IGT patients, in IFG patients insulin and HOMA IR were significantly higher. On the other hand, the age of IGT is significantly higher.

There was a moderate negative correlation between vitamin D and PTH but there was no significant correlation between HOMA_IR and PTH. According to the logistic regression analysis, insulin resistance is 25.2 times higher and Ca is 0.08 times lower in IFG patients. PTH levels are 1.08 fold higher in those with IGT.

IFG is 25,2 times more common in people with insulin resistance than people without insulin resistance. One unit increase in Ca value reduces the risk of IFG by 12.5 times.

In conclusion, findings in this study show that diabetes, vitamin D, PTH, and insulin resistance can not be considered independently of each other. Many publications support this hypothesis. There are doubts about the relationship between vitamin D, PTH and insulin on the basis of many pathological conditions such as obesity, cardiovascular diseases, metabolic syndrome. This study will lead to more detailed studies on the basis of diseases.

Key words: Pre-diabetes, insulin resistance, vitamin D, parathormone



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salgılanmasında veya insülin aktivitesindeki bozuluktan kaynaklanan bir hastalıktır. Pankreasın insülin üretiminde ve salgılamasındaki bozukluk, kalıtsal veya edinilmiş olabilir. DM’de karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar vardır ve altta yatan temel mekanizma insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersiz oluşudur. Diyabet mikrovasküler komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati) nedeniyle yüksek morbiditeli, makrovasküler komplikasyon (iskemik kalp hastalığı, inme, periferik damar hastalığı) riskinin yüksekliği ile de yaşam kalitesini düşüren ve yaşam süresini kısaltan kronik bir hastalıktır (1).

Prediyalet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) diyabetin klinik bulguları ya da komplikasyonlarının bulunmadığı, fakat DM riskinin arttığı durumlardır. Plazma glukozu normal düzeylerin üzerindedir fakat diyabet tanısı koyduracak düzeyde değildir. Diyabete ilerleyebilen bu ara glisemi bozukluklarında yoğun yaşam tarzı değişimi ve kilo verme, bu ilerlemeyi önleyebilir ya da erteleyebilir (2).

2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan bir çalışmada BAG %25,7, BGT %13,8, prediyalet %30 düzeyinde saptanmıştır (3). Amerika Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) verilerine göre 2011 yılı prediyalet sıklığı ABD’de %14,2 olarak bildirilmiştir (4). Türkiye’de 2007-2008 yılları arasında yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 35 yaş üzeri tip 2 DM sıklığı %11,3 iken, prediyalet sıklığı %13,9’dur. Aynı çalışmada tip 2 DM artış hızının %6,7 olduğu vurgulanmıştır (5). Türkiye’de yapılmış en kapsamlı tip 2 DM çalışması olan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) I’de 1997-98 yılları arasında ülke genelinde 24,788 kişi taranmış ve tip 2 DM sıklığı %7,2, BGT %6,7 bulunmuştur (6). 12 yıl sonra yapılan TURDEP II’de ise tip 2 DM sıklığı %16,5’e, prediyalet sıklığı ise %30,4’e yükselmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre BAG %14,5, BGT ise %7,9’dur (7).

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreas β hücrelerinden salınmasından, hedef dokularda etkilerini oluşturuncaya kadar olan herhangi bir

aşamada ortaya çıkan etki azalmasıdır (8). İnsülinin; karaciğer, kas ve yağ dokusu hücrelerine glukoz geçirmesindeki direnç (insülin direnci) birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır (9).

D vitamini eksikliğini; hiperglisemi, artmış glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c), insülin direnci ve diyabet ile ilişkileri gösterilmiştir. Chiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif, beta hücre fonksiyonları arasında negatif ilişki saptanmıştır (10). Diğer bir çalışmada tip 2 diyabetik ve vitamin D eksikliği olan kadınlarda D vitaminin yerine konulması ile insülin duyarlılığının arttığı saptanmıştır (11).

Vitamin D eksikliği tüm dünyada yaygın bir sağlık problemidir (12). İnsan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenebilmektedir (13). Sanayileşmiş bölgelerdeki hava kirliliği ve güneş koruyucu kremlerin kullanılması, güneş ışınlarından yeterince faydalanmaya engel olmaktadır. Ayrıca artan kentleşmenin ev dışı faaliyetleri azaltması, koyu cilt rengine sahip olma, düşük sosyoekonomik düzey, D vitamini ve kalsiyumdan fakir gıdalarla beslenme D vitamini eksikliğini nedenlerindedir (14). İngiltere'de yetişkinlerin %50'sinden fazlasında, ABD'de %35'inden fazlasında, Asya toplumlarında %50-77 sıklıkta D vitamin eksikliği tespit edilmiştir. (15) 2014 yılında Ankara'da yapılan bir çalışmada %68,3 sıklıkta vitamin D eksikliğine rastlanmıştır (16).

Parathormon (PTH), biyolojik olarak aktif amin (N) terminal ile karboksil (C) terminal uçları bulunan 84 aminoasitlik bir proteindir. PTH, paratiroid bezlerinde şef (chief) hücrelerinde üretilip depolanmakta ve serum kalsiyum seviyesinde azalma olması halinde fizyolojik olarak salgılanmaktadır. Serum kalsiyum seviyesinin dar limitler arasında tutulmasını sağlayan en önemli hormondur (17).

D hipovitaminozunda serum kalsiyum ve fosforu düşük, alkalin fosfataz artmış ve idrardan kalsiyum atılımı azalmıştır. Serum PTH düzeyi ise sınırdan yüksek veya artmıştır. (15) D vitamininin glukoz homeostazı üzerindeki etkisi pankreas beta hücreleri üzerinden olmaktadır. Ancak halen glukoz intoleransının oluşum mekanizmasının D vitamini eksikliği ile direkt mi, yoksa hipokalsemi üzerinden indirekt mi olduğu kesin belli değildir. D vitamini proinsülin insülin

sentezini arttırmaktadır. D vitaminin PTH ile ilişkisinden dolayı PTH'ın insülin sensivitesine etkili olduğu söylenebilir. Tip 2 diyabet hastalarını inceleyen bir metaanalizde hastaların kullandıkları insülin ihtiyacının D vitamini suplementasyonu ile azaldığı saptanmıştır (18).

Elde edilen bulgular D vitamini, insülin ve PTH'ın birbiri ile ve dolayısı ile diyabet ile ilişkili olduğu düşüncesini kuvvetlendirmektedir. Bu nedenle bu ilişkileri ispatlayacak daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. Ülkemizde bu türden çalışmaların sayısı artırılmalıdır. Bu çalışmada, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran prediyabetik hastalarda D vitamini, parathormon ve insülin duyarlılığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1 Diyabetes Mellitus

4.1.1. Tarihçe

Yunanca diyabetes ‘sifon’ anlamına gelmekte olup fazla miktarda idrar çıkarılmasını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise ‘bal’ anlamına gelmekte olan mel sözcüğünden türetilmiştir (19).

Diyabetes mellitusun ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüslerinde rastlanır. Milattan önce (M.Ö.) 150 yıllarında, Kapadokyalı **Arataeus** çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak adlandırmıştır (20). Büyük Türk İslam âlimi **İbn-i Sina** da diyabeti bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiştir. 1674 yılında, **Thomas Willis** adlı anatomist, diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiştir. İdrarı kaynatıp buharlaştırıp sonra kurutup kristalleştirmeye terk eden ve bu şekilde idrarla şeker atıldığını ilk kez gösteren 1776 yılında İngiliz **Matthew Dobson**’dır. 1777’de **Pool** ve 1778’de **Cawley** kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve idrardaki şekerin glukoz olduğunu kanıtlamışlardır. İdrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu, **Fehling**, 1850 yılında tarif etmiştir. Diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez Prague’den **Lerch** tanımlamıştır. **Claude Bernard** 1849-1855 tarihleri arasında yaptığı çalışmalarda glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını göstermiştir. 1869’da **Paul Langerhans** pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır. 1889 yılında **Minkowski**, hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmalarda pankreatektomi yapılan hayvanlarda diyabetes mellitus geliştiğini göstermişlerdir. 1922’de **Best ve Banting** pankreas ekstresinden insülini izole etmişler ve hastalık tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. 1926 yılında **Frank** bugünkü oral antidiyabetiklerin atası Synthalini bulmuş. 1942’de **Laubatiere**, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra sulfanilüre türevleri tıp dünyasına girmiştir. 1973’de **Nova ve Leo** firmaları antikor oluşturmeyen ileri derecede saf insülini geliştirmişler, günümüzde kullanılan DNA teknolojisi ile yapılmış olan insülinlere öncülük etmişlerdir (21).

4.1.2. Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da etkinliğindeki defektler nedeni ile organizmanın karbonhidrat, yağ, proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Bir yandan tedavi maliyetlerinin yüksekliği ve iş gücü kaybı, diğer yandan yüksek morbidite ve mortalite hızı ile hem hastaya, hem de topluma büyük yük getiren önemli bir sağlık sorunudur. DM yaşam boyu süren, hastayı olduğu kadar, yakınlarını ve toplumu da ilgilendiren, komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır (22).

4.1.3 Epidemiyoloji

DM prevalansı tüm dünyada 1990'dan sonra dramatik olarak artmıştır. DM, genellikle nihayi ölüm nedeni olarak ölüm raporları içerisinde yer almadığından mortaliteye etkisi daha az hesaplanmakta ve gerçeği yansıtmamaktadır. Buna rağmen, DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu Atlası'na göre 2013 yılında dünyada 285 milyondan fazla diyabetli birey vardır ve bu sayı erişkin nüfusunun %6,6'sını oluşturmaktadır. 2025 yılına kadar bu sayının 438 milyona (%7,8) yükseleceği öngörülmektedir. Şu anda tip 1 ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardandır. Birçok ülkede; sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (23).

Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çalışma Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP)'dir. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 bulunmuştur (24). On iki yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %90 artarak %13,7'ye ulaşmıştır (25). TURDEP-II'de her yaş grubundaki diyabet sıklığı artmıştır ve 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir.

4.1.4 Tanı

Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre, açlık kan glukozunun venöz plazmada ardışık en az iki ölçümde 126 mg/dl ve üzeri olması ile diyabet tanısı konur. Ayrıca açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde venöz plazmadan ölçülen serum glukoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması ve polidipsi, poliuri, polifaji, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi de tanı koymak için yeterlidir (26).

ADA, EASD (Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği), IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) ve IFCC (The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesinin 2008 yılında yaptığı toplantılar sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA_{1c}'nin sınır değeri de %6,5 olarak belirlenmiştir (27).

Tablo 1'de tip 2 diyabet ve glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri verilmiştir.

Tablo 1. Tip 2 Diyabet ve Glukoz Metabolizması Bozukluklarında Tanı Kriterleri (40)

	Aşikâr DM	İzole BAG(*)	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
BAG (≥8 saat plazma açlıkta)	≥126 mg/dL	110-125 mg/dL	<110 mg/dL	110-125 mg/dL	-
OGTT 2.saat Plazma Glukoz	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele Plazma Glukoz	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA _{1c} **	≥%6.5 (≥48 µmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 µmol/mol)

*BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, DM: Diabetes Mellitus

** Standardize yöntemle ölçülmelidir.

4.1.5. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet, klinik tiplerine göre 4 ana gruba ayrılır (28):

1. Tip 1 Diyabet
2. Tip 2 Diyabet
3. Gestasyonel Diyabet
4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

4.1.5.1. Tip 1 Diyabet

Başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm toplum ve ırklarda yıllık %3 artış ve her yıl 70000 yeni teşhis ile giderek artan tip 1 DM, 2007 verilerine göre 440000 bireyi etkilediği düşünülen bir hastalıktır. Ülkemizde prevalansı 1/2000, insidansı 2,5/100000 olan tip 1 DM; tüm diyabetik hasta gruplarının %5-10'nunu oluşturmaktadır (29).

Tip 1 diyabet, otoimmün veya otoimmün dışı sebeplerle pankreas beta hücrelerinin harabiyeti ile gelişen insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize; mutlak insülin eksikliğine kadar ilerleyen bir hastalıktır. Hastalığın gelişmesinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve otoimmünite rol oynamaktadır. Otoimmün harabiyet, genetik olarak yatkın kişilerde, muhtemelen bir veya birden fazla çevresel etken ile başlar ve aylar, yıllar içinde ilerleyerek devam eder (30). Çocukluk çağında ve genellikle 30 yaş altı bireylerde akut ya da semptomatik biçimde, erişkin yaşlarda ise yavaş seyirle ortaya çıkar. Bu uzun latent periyot, hiperglisemi oluşmadan önce fonksiyonel beta hücrelerinin çoğunun kaybedildiği gerçeğini ortaya koyar. Kişilerin çoğunda tip 1 DM klinik olarak ortaya çıkmadan önce immünolojik belirtiler görülür. Beta hücre kitlesi azalmaya başlaması ile insülin sekresyonu giderek bozulur ancak bu sırada yapılan ölçümlerde glukoz toleransı normal bulgu verdiğinden kişiler asemptomatik ve normoglisemik görülebilir. Beta hücre kitlesinin yaklaşık %80 kaybedilmesi ile klinik bulgular ortaya çıkar (30). Glukoz intoleransından aşikâr diyabete geçişi sağlayan olaylar, enfeksiyon veya ergenlik gibi insülin ihtiyacının arttığı durumlardır. Tip 1 DM'de görülen belirtiler; polidipsi, poliüri, polifaji veya iştahsızlık, ağız kuruluğu, nokturi, ayaklarda, bazen de ellerde uyuşmadır. Daha az sıklıkta ise açıklanamayan kilo

kaybı, bulanık görme, inatçı enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma ve yorgunluk görülebilir. Diğer klinik özellikleri; ketoz, C-peptit seviyelerinde düşme, oto antikor seviyelerinizdeki yükselmedir (31).

4.1.5.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 DM, tüm diyabet olgularının %90-95'ini oluşturmaktadır. Her ne kadar tip 1 ve tip 2 diyabet sıklığı dünya genelinde beraber artmakta ise de, artan obezite ve fiziksel inaktiviteden dolayı, gelecekte tip 2 DM prevalansındaki artışın daha fazla olacağı ve ölüme sebebiyet veren hastalıklar listesinde daha üst sıralara tırmanacağı öngörülmektedir (32).

Tip 2 DM; artmış insülin direnci, göreceli olarak insülin salınım yetmezliği ya da insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti olarak bilinir. Mutlak insülin eksikliği olmadığı için tip 2 DM'ye insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) de denilmektedir. Son yıllarda inkretin hormonlarının eksikliğine bağlı glukagon yüksekliğinin de tip 2 DM fizyopatolojisinde rol alabileceği gösterilmiştir (33). Genellikle 45 yaş üstü, çoğu obez olan hastalarda insülin direncine bağlı olarak belirti vermeksizin gelişirken; obez olmayan hastalarda sekresyon bozukluğu ile beraberdir. Her ne kadar anormal karbonhidrat metabolizması, esas bozukluk olsa da yağ ve protein metabolizması bozuklukları da tabloya eklenmektedir. İlerleyen dönemlerde başta göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarlarda disfonksiyona bağlı hasar ve yetmezlikler gelişebilir (34).

4.1.5.2.1. Tip 2 Diyabetin Evreleri

a. Preklinik evre

Normal glukoz düzeyleri ile BGT arasında geçiş olarak kabul edilen BAG evresinde açlık plazma glukozu WHO kriterlerine göre 110-126 mg/dL, ADA kriterlerine göre; 100-126 mg/dL olarak belirlenmiştir. Açlık glukoz dengesi, esas olarak karaciğer ve beta hücreleri arasındaki geri dönüşüm mekanizmaları ile ilişkili olup BAG, periferel dokulardaki yüksek insülin direnci ile daha az ilişkilidir. Plazma glukozunun enerji üretiminde kullanılması veya kas ve yağ dokularında depolanmasını sağlayan insülin glukojenoliz ve glukoneogenezi inhibe ederek

hepatik glukoz üretimini engellemektedir. Orta dereceli hiperglisemi ve OGTT (oral glukoz tolerans testi) sonrası 2. saatte öglisemi görülebilen bu tipte neden, insülin direncine karşılık daha fazla insülin salınarak ögliseminin sürdürülmeye çalışılmasıdır. Böylece normal glukoz toleransının devamı sağlanarak insülin direncine bağlı hiperinsülinemi, normoglisemi ile maskelendiğinden OGTT 2.saat plazma glukoz düzeyleri 125 mg/dL'den düşük görülebilmektedir (35).

b. Bozulmuş Glukoz Toleransı Dönemi

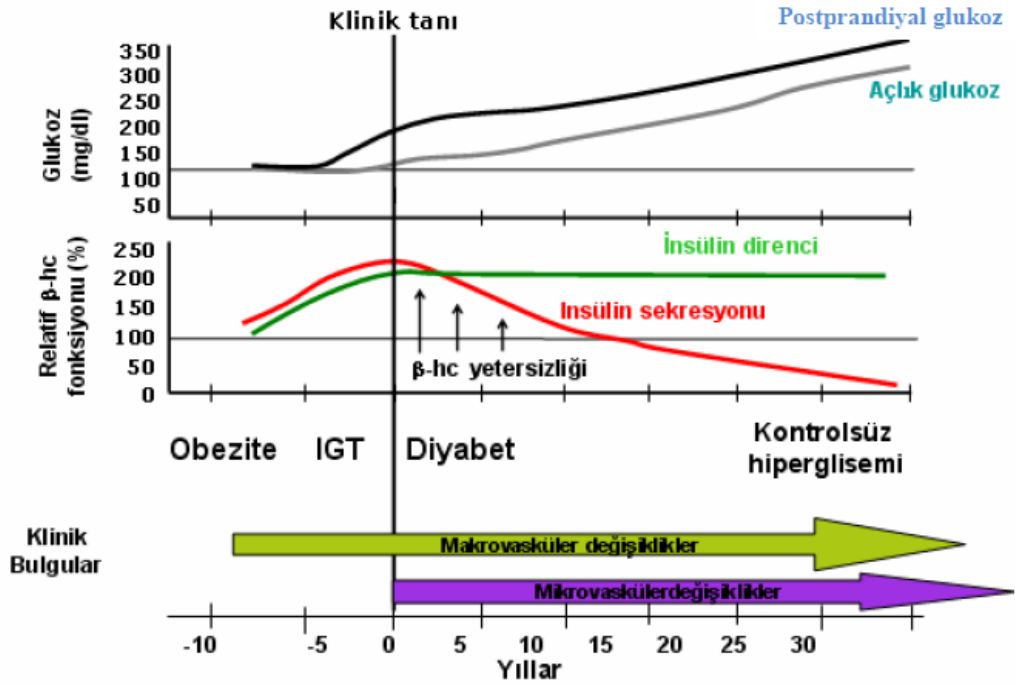
Postprandial glisemi olan bu grupta; OGTT 2. saat glukoz değeri 140 mg/dL'den yüksek, 200 mg/dL'den düşüktür. Açlık kan glukozunun düzenlenmesinde karaciğerdeki glukoz üretimi ve periferik dokularda glukozun alınması ve kullanılması etkili olmaktadır. Diyabetik olmayan yetişkin bireylerde 12 saatlik açlıktan sonra sabah kan plazma glukozunun 70-120 mg/ dL'den daha düşük olmamasını sağlayan, karaciğerde %64 oranında glikojen yıkımı ve %36 oranında glukoneogenez ile üretilen glukozdur. Glukoz düzeyi 140 mg/dL'yi aştığında ise beta hücresi daha fazla insülin salgılayamaz ve beta hücrelerinde salgı yetmezliği gelişir (36). İnsülin direncine karşı yetersiz kalan beta hücreleri hiperglisemi evresine girer. Plazma açlık glisemisi 70-120 mg/dL arasında olduğu halde OGTT'de 2. saat değeri 140 mg/dL'nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde hiperinsülinemi devam etmekle beraber periferik direnci aşamamaktadır. İnsülin direncine bağlı olarak iskelet kası ve yağ dokusunda insülinle uyarılmış glukoz transportu ve metabolizması bozulur. Karaciğerde glukoz yapımı baskılanmadığından karaciğer glukoz üretimi sürekli yüksek kalır. Bu devrede özellikle bol karbonhidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü BGT'de sıklıkla görülür (37).

Preklinik ve BGT evrelerinin ikisine birden "kompanse periferik insülin direnci" ya da 'kombine BAG+BGT' denilmektedir. Kombine dönem olarak adlandırılabilmesi için; hem açlık kan glukozu 110-125 mg/dL hem de 2.saat kan glukozu 140-199 mg/dL aralığında olmalıdır. Bu dönemde insülin direncine sebep olan genetik dışı faktörler azaltılabilirse aşikâr diyabet ortaya çıkışı geciktirilebilir. Kombine dönemden aşikâr diyabete geçiş oranının izole tiplere göre 3 kat fazla

olduğu, geçiş suresinin 5-20 yıl olduğu düşnlmektedir. Kombine tipte beta hücre disfonksiyonu izole BAG'a göre daha yoğun olduğundan insülin salınımındaki bozukluk da daha şiddetlidir (36).

c. Aşıkr diyabet dönemi

Aşıkr tip 2 DM'lerde açlık hiperglisemisi (≥ 126 mg/dL) ve postprandial hiperglisemi (≥ 200 mg/dL) karakteristiktir (şekil 1). Bu döneme geçişte c önemli mekanizma geçerlidir. İlk ve en önemli mekanizma, beta hücre sayısında ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik yapı belirlese de yüksek glukoza sürekli maruz kalan beta hücresinde insülin gen transkripsiyonunun bozulduğu; bunun da insülin sentezini ve sekresyonunu azalttığı, buna ek olarak artmış yağ asitlerinin toksik etki ile beta hücre fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir. İkinci mekanizma, karaciğerde glukoz üretiminin artması bununla beraber periferde kullanımın azalmasıdır. Karaciğer glukoz retimi BGT döneminde göre aşıkr diyabette artış göstermektedir. Bu dönem tanı koyulduktan sonraki ilk 2 yılı kapsamakta ve faz 1 adını almaktadır. Faz 1'de yaşam tarzını düzenleyici önlemler (kilo kaybı, egzersiz, diyet) ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol sağlanmaya çalışılır. nc mekanizma ise periferik insülin direncindeki ilerleyici artıştır. İnsülin salgı yedeği yeterli olduğu aşıkr diyabet döneminin başlangıcında oral anti diyabetik tedavi yeterli olmaktadır. Aşıkr diyabet dönemi değişken olmakla birlikte uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur (38).



Şekil 1. Diyabetin Doğal Seyri (38)

(IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı)

4.1.5.3. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında ortaya çıkan ya da gebeliğin 24-28. haftasında tanısı koyulan glukoz intoleransıdır. Obezite, GDM öyküsü, glukozüri ve birinci derece akrabalarda diyabet olması GDM risk faktörlerindedir. Doğum sonrası genellikle kan şekeri düzeyleri normal seviyelere iner. Hayatın ileri yıllarında bu hastaların %10'unda tip 1 DM, önemli bir bölümünde de tip 2 DM gelişir (39).

4.1.5.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri (19)

Bunlar nadir diyabet formları olup diyabetlilerin %1'den azını oluştururlar.

Başlıca sebepler şunlardır:

- Beta hücre fonksiyonlarında genetik defektler (MODY gibi gençlerde görülen erişkin tip monogenik diyabet formları, insülin etkilerinde bozulmaya yol açan nadir MODY 2-11 gibi genetik defektler)
- İnsülin etkisindeki genetik defektler: tip A insülin direnci vb.
- Ekzokrin pankreas doku hastalıkları: kistik fibrozis, pankreatit, travma vb.

- d. Endokrin bozukluklar: akromegali, Cushing Sendromu, hipertiroidizm vb.
- e. İlaç veya kimyasal ajanlar: antiviral ilaçlar, tiroid hormonu vb.
- f. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları: antinsülin reseptör antikorları vb.
- g. Enfeksiyonlar: konjenital rubella vb.
- h. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar: Down, Klinefelter sendromları vb.

4.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar. Primer defekt olarak insülin direnci ve/veya insülin eksikliği ön plandadır (41).

Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir. Hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonu tip 2 diyabetin patogenezinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de tip 2 diyabetin çoğu formları genler ile ilişkilidir. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezidir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (42).

4.1.7. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabetin tedavisi yaşam tarzı değişikliklerini kapsar ve insülin ya da oral glukoz düşürücü ilaçlarla farmakolojik müdahaleyi gerektirebilir. Tip 1 diyabette birincil odak noktası eksik olan insülinin yerine konmasıdır. İnsülin tedavisini kolaylaştırmak için yaşam tarzı değişiklikleri ve hastanın sağlık şartlarını en uygun düzeye getirmek gereklidir. Tip 2 diyabette ise yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturur (özellikle hastalığın erken dönemlerinde) ve farmakolojik tedavi ikincil tedavi planıdır. Her ne kadar diyabetin bu iki formunun tedavi planlaması farklı ise de, tedavi hedefleri temelde benzerdir. Amaç, kısa dönemde diyabet

tedavisinde uygun metabolik kontrol ve hastanın kendini iyi hissetmesini sağlamaktır. Uzun dönemde tedavi hedefi ise kardiyovasküler hastalık, nefropati, retinopati ve nörolojik hastalıkları içeren komplikasyonların önlenmesidir (43).

Diyabet Tedavi Basamakları

- Hasta eğitimi,
- Non farmakolojik tedaviler: a-Tıbbi beslenme tedavisi (diyet) b-Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi (egzersiz)
- Farmakolojik ajanlar: Oral antidiyabetikler, sülfonilüreler, sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcı ajanlar, biguanidler, tiazolidinidionlar, alfa glukozidaz inhibitörleri, insülinomimetik ilaçlar (amelin analogları, inkretin bazlı ilaçlar)
- İnsülin
- Diğerleri: pankreas ve adacık hücre transplantasyonu (44)

4.2. Prediyabet

4.2.1. Tarihçe

Prediyabet terimi ilk olarak 1940'lı yıllarda, İspanya ve Arjantin'de doğum sonrası bazı anomaliler ortaya çıkan ve ilerleyen yıllarda klinik diyabeti olan bireyleri tanımlamak için kullanılmıştır. Zaman içerisinde değişen tanımlamalardan sonra, 1960'lı yıllarda açlık kan glukozu normal ve glukozürisi olmayan, ancak OGTT'de normal sonuç vermeyen bireyleri tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır. 1965'te DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) 'nün diyabetle ilgili ilk uzman raporunu yayımlamasından sonra, 1979'da National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından hiperglisemi ile karakterize bozulmuş glikoz intoleransı (BGT) olarak adlandırılan bir ara evre tanımlanmıştır. Bu ara evre daha önce "latent diyabet", "asemptomatik diyabet" gibi isimlerle adlandırılan tabloların yerini almıştır. 1997'de DSÖ tarafından tip 2 DM gelişimi ile ilgili kriterler gözden geçirilmiş ve tanı konulması için açlık plazma glukoz (APG) seviyesinin 140 mg/dL'den 126 mg/dL düzeyine indirilmesi önerilmiştir. Bu kılavuzda diyabetik düzeyde olmayan açlık hiperglisemisi BAG olarak tarif edilmiştir. Bu grubun tip 2 DM gelişimi için yüksek riskli olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar açısından da

risk faktörü taşıdıkları ADA'nın 2011 kılavuzunda yer almıştır. ADA'nın da yayınladığı uzman görüşlerine paralel olarak daha sonraki raporlarda BGT ile normal kan glukozu arasındaki ayırım 100 mg/dL düzeyine kadar indirilmiştir (45,46).

4.2.2. Tanı

ADA'nın önerilerine göre:

Açlık plazma glukozu sınıflandırması:

1. 100 mg/dL'nin altında ise normal plazma glukozu
2. 100-125 mg/dL ise bozulmuş açlık glukozu (BAG)
3. 126 mg/dL'nin üzerinde ise tip 2 diyabetes mellitus tanısı konulabilir.

OGTT yapıldığında 2. saat plazma glukozu:

1. 140 mg/dL'nin altında ise normal glukoz toleransı
2. 140-199 mg/dL ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT)
3. 200 mg/dL'nin üzerinde ise tip 2 diyabetes mellitus tanısı konulabilir.

Buna göre, BAG açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL arasında; BGT ise 2. saat plazma glukoz düzeyinin 140-199 mg/dL arasında olmasıdır (47). Her ikisinin birlikte varlığına prediyabet denilmektedir. 2014 yılında yayınlanan ADA'nın kılavuzuna göre tip 2 DM tanı kriterleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Prediyabet Tanı Kriterleri (48)

Bozulmuş Açlık Glukozu	100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
Bozulmuş Glukoz Toleransı	OGTT (75g) sonrası 2. saat PG 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)
HbA1c	%5.7 - %6.4

HbA1c, DM'li hastalarda uzun süreli glukoz kontrolünü takip etmek için gereklidir. HbA1c, son 3 aydaki plazma total glukoz değeri hakkında bilgi verir. Glikolize hemoglobin konsantrasyonu glisemi kontrolü için gereklidir ve bu nedenle kullanımı yaygındır. Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Ancak son yıllarda HbA1c'nin tüm dünyada standardizasyonu

yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabilmesi gündeme gelmiştir. Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 olarak belirlemiştir. HbA1c düzeyi prediyabetik bireyler için %5,7-6,4 aralığında normal kabul edilmektedir. Bununla beraber HbA1c'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının, pek çok toplumda olduğu gibi, ülkemiz için de şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (49).

4.2.3. Prediyabetin Epidemiyolojisi

4.2.3.1. Dünyadaki Durum

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı görülme sıklığı çeşitli toplumlarda ve farklı yaş gruplarında araştırılmıştır. Her ikisinin de yaygın olduğu söylenebilir iken BGT, BAG'ye göre daha sık (%6,7) görülmektedir. 2006 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada BAG %25,7, BGT %13,8, prediyabet %30 sıklıkta saptanmıştır (50).

Amerika Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) verilerine göre ABD'de 79 milyon insanın prediyabetik olduğu, 2011 yılı prediyabet görülme sıklığının %14,2 olduğu bildirilmiştir (51).

2844 kişide yapılan NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında BGT sıklığı %14,9, BAG sıklığı ise %8,3'tür. Tip 2 DM'nin epidemiyolojisinin araştırılması amacı ile yapılan 2 büyük çalışma olan Diyabetin Epidemiyolojisi: Avrupa'da Tanımlayıcı Kriterlerin Ortak Araştırması (DECODE) ve Diyabetin Epidemiyolojisi: Asya'da Tanımlayıcı Kriterlerin Ortak Araştırması (DECODA) çalışmaları, BAG ve BGT sıklığını Avrupa ve Asya toplumlarında ortaya koymuştur. DECODE sonuçlarına göre Avrupa'da yaşayanların %10,0'unda BAG, %11,9'unda BGT olduğu, DECODA sonuçlarına göre ise Asya'da yaşayan kadınlarda BGT'nin, göreceli olarak erkeklerden daha sık görüldüğü saptanmıştır (52,53). Avustralya, Hong Kong ve

İsveç gibi farklı ülkelerde yapılan çalışmalar da BAG ve BGT sıklığının artmış olduğunu göstermektedir (54,55,56).

4.2.3.2. Türkiye'deki Durum

Ülkemizde 2007-2008 yılları arasında yapılan TEKHARF çalışmasına göre 35 yaş üzeri nüfusta tip 2 diyabetes mellitus görülme sıklığı %11,3 iken prediyabet görülme sıklığı ise %13,9'dur. Yine aynı çalışmada tip 2 DM artış hızının %6,7 olduğu, 10-11 yılda ikiye katlanacağı vurgulanmıştır (57). Türkiye'de yapılmış en kapsamlı tip 2 DM tarama çalışması olan TURDEP I'de, 1997-98 arasında ülke genelinde 24,788 kişi taranmış ve tip 2 DM sıklığı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı %6,7 bulunmuştur. 12 yıl sonra yapılan TURDEP II'de ise tip 2 DM sıklığı %16,5'e, prediyabet sıklığı ise %30,4'e kadar yükselmiştir. Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre BAG %14,5, BGT ise %7,9 seviyelerindedir. 12 yıllık süreçte tip 2 DM %90, BGT %110 oranında artış göstermiştir (58).

4.2.4. Prediyabetin Klinik Önemi

Prediyabetde ilerleyen dönemlerinde tip 2 DM gelişimi riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarla BGT'den tip 2 DM gelişim hızı çarpıcı bir şekilde ortaya konmuştur. BAG, BGT ve tip 2 DM görülme sıklığı arasında göreceli bir ilişki saptanmış, BAG ve BGT'nin birlikte olduğu durumlarda riskin 4 kat daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. BGT'den tip 2 diyabete gelişim oranı Da Quing çalışmasında 6 yılda %67,7, Diyabetten Koruma Programı'nda 2,8 yılda %58, Hoorn çalışmasında 6,4 yılda %57,9, Singapur BGT Takip Çalışması'nda ise %35,1 bulunmuştur (59). BAG ve BGT'nin doğal seyri birbirinden farklı olabilir, ancak vakaların önemli bir kısmı tip 2 DM gelişimine doğru ilerler.

Prediyabet, obezite (özellikle de visseral obezite), dislipidemi ve esansiyel hipertansiyon ile birlikte görülebilir. Kısaca "Metabolik Sendrom" olarak adlandırılan bu hastalığın yaygınlığı tüm dünyada gün geçtikçe artmaktadır. İlerleyen yıllarda tip 2 DM gelişimi için ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromun en önemli komponentlerinden biri insülin direncidir. BAG ve BGT, görülme sıklığı hızla artan tip 2 DM ve metabolik

sendrom tanısı için prelinik dönemde tanı ve tedavi olanağı sağlaması yönünden önemlidir. Özellikle VKİ ≥ 25 kg/m² olan, diyabet için risk faktörlerinden en az birini taşıyan veya 45 yaş üstündeki bireylere tarama yapılması önerilmektedir (48).

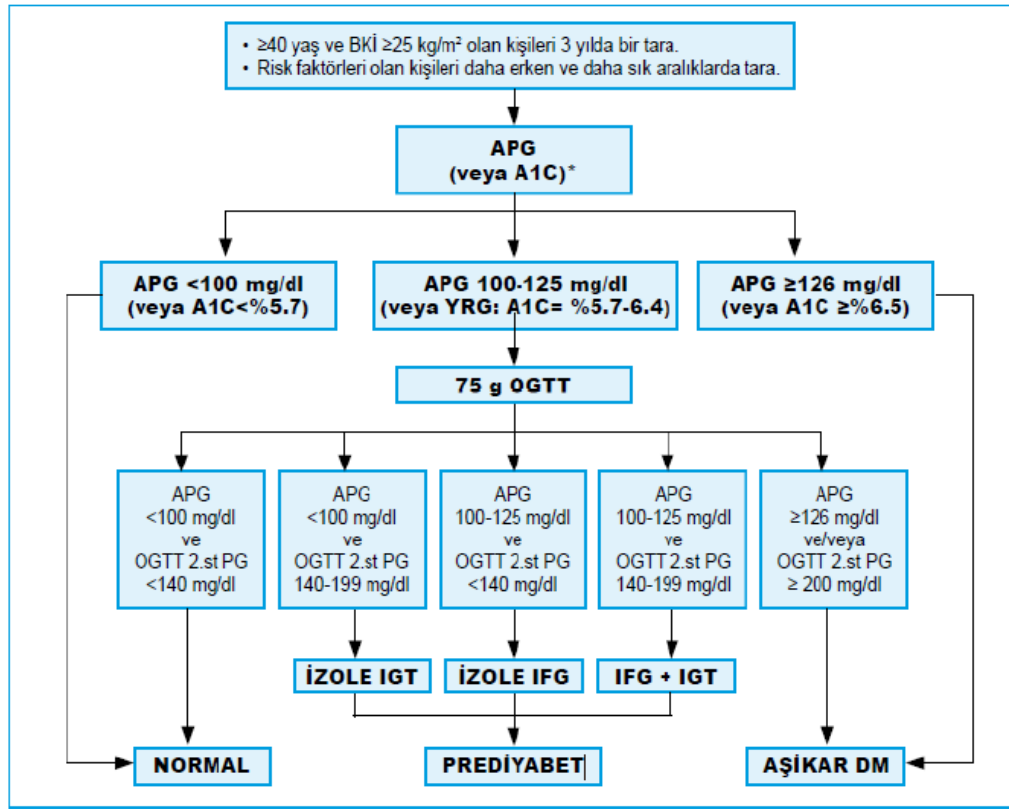
Prediabetik kadınlarda düşük riski ve perinatal ölümlerin yüksek olduğu da çalışmalarda saptanmıştır. Prediyabet tablosunun tanımlanması da geriye dönük çalışmalar ile bu kadınlarda gebelik problemlerinin ortaya konmasına dayanır (61).

Hiperglisemi, aterosklerotik hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür. Bu nedenle BGT ve BAG olan kişiler kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından risk altındadır. Hem açlık hem de 2. saat tokluk kan şekerlerinin ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkisini araştıran 20 büyük çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, açlık glikozu 75-125 mg/dL arasında olan kişilerde göreceli risk 1,33, post-prandiyal kan glukozu 140 mg/dL'ye kadar olan kişilerde göreceli risk 1,58 kat artmış olarak saptanmıştır. Glukoz değerleri, BAG ve BGT düzeylerine yaklaştıkça KVH açısından göreceli riskin arttığı belirlenmiştir. DECODE çalışmasında anormal glukoz toleransı ile KVH arasındaki göreceli bir ilişki saptanmıştır. Özellikle BGT mortalite artışı için önemli bir olasılık etmeni olarak bulunmuştur (62).

4.2.5. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

OGTT, diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Test 10 ile 12 saat açlık sonrasında uygulanmalıdır. OGTT sırasında başlangıç kanı alındıktan sonra kişi, birkaç dakika içinde glukozlu suyu içer, 30 dakika aralıklar ile serum örnekleri alınır. OGTT uygulamalarında glukoz dozu endikasyona göre farklılık göstermektedir.

BAG, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA 2011) kriterlerine göre, açlık serum glukozunun 100 ile 125 mg/dl arasında olmasıdır. Ayrıca OGTT 2. saat glukoz değerinin 140 mg/dl'nin altında olarak belirtilmiştir (63). BGT tanısı ADA 2011 kriterlerine göre, AKŞ <100 mg/dl ve OGTT sonrası 2. saat kan glukozu ölçümünün 140 ile 199 mg/dl arasında olması gerektiği bildirilmiştir (63). Şekil 2'de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) kılavuzuna göre erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama kriterleri verilmiştir.



*A1C tayinleri uluslararası standartlara uygun bir yöntemle yapılmalıdır.

BKİ: Beden kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukoza, A1C:Glikozillenmiş, HbA1c, YRG: Yüksek risk grubu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2.stPG: 2. saat plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, IFG: Bozulmuş açlık glukozu, DM: Diabetes mellitus.

Şekil 2. Erişkinlerde Tip 2 Diyabet Taraması ve Tanılama (60)

4.2.5.1. OGTT Endikasyonları

OGTT yapmak için endikasyonlar şunlardır:

1. Tarama testlerinde normal referans değerinin üstünde plazma glukoz düzeyinin tespit edilmesi,
2. Diyabet, prediyabet ve gestasyonel glukoz intoleransının araştırılması,
3. Ailede DM ya da MODY tipi DM öyküsü bulunan bireyler bulunması,
4. Makrozomik bebek (doğum kilosu >4 kg) doğum öyküsü bulunması,
5. Açıklanamayan ve/veya erken yaşta tanı konan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar,
6. Reaktif hipoglisemi semptomları bulunan kişiler,
7. Rutin tarama sırasında ya da cerrahi gibi stres durumlarında hiperglisemi ya da glikozüri saptanan vakalar,
8. Metabolik sendrom tanısı düşünülen hastalar,

9. Polikistik over sendromu tanılı hastalar (64).

4.2.5.2. OGTT'ye Hazırlık

OGTT hazırlığı aşamasında dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıdadır:

- Test uygulanmadan en az 3 gün öncesinden itibaren, yeterli miktarda (≥ 150 g/gün) karbonhidrat içeren diyet programına alınmalı ve mutad fizik aktivite yapılmalıdır.
- Testten önceki akşam 30-50 gram karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanmalıdır.
- Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, infeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.
- Gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.
- Oral kontraseptifler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımı durumunda testten en az bir hafta önce ilaçlar kesilmelidir (64).

4.2.5.3. OGTT Testinin Yapılışı

OGTT testinin yapılmasında dikkat edilmesi gereken kurallar şunlardır:

- Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidroz glukoz veya 82,5 g glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başlandığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonra kan örneği alınır.
- Test sırasında sigara içilmesine, su dışında yiyecek ya da içecek alımına izin verilmez (64).

4.2.6. Prediyabet Patogenezi

Prediyabet ve dolayısı ile DM'nin en önemli nedenlerinden birisi insülin direncidir. Diyabet gelişim riskinin belirlenmesi, diyabet yönünden riskli bireylerin

taranması ve oluşabilecek komplikasyonları engelleyici tedavinin uygulanması açısından, insülin direncinin gelişim mekanizmalarının anlaşılması ve erken dönemde tespiti önemlidir (65).

Sağlıklı glukoz metabolizmasına sahip olan bireylerde insülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Kas ve yağ dokusu da dâhil olmak üzere diğer periferel dokularda glukoz alımını, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci olan durumlarda; hepatik glukoneogenez artmakta, periferel dokularda bu direnç sebebiyle glukoz alımı azalmakta ve tüm bunların sonucu olarak kan glukoz seviyeleri artmaktadır (66).

Prediabetes, kan insülin seviyeleri yüksek olmasına rağmen anormal kan glukoz seviyelerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. BAG ve BGT insülin direnci ile ve insülin sekresyonunda bozukluklarla karakterize olmakla birlikte bu iki durum arasında bazı farklılıklar vardır. BAG'lı bireylerde yapılan OGTT'de erken faz insülin yanıtı azalmakla birlikte, geç faz insülin yanıtı normaldir. Bu bireyler normal iskelet kası insülin duyarlılığına sahip olmalarına rağmen, hepatik insülin direnci gösterirler. Bu iki durum izole BAG'da hepatik glukoz üretiminin aşırı derecede artmasına ve açlık kan glukoz düzeyinin yükselmesine neden olur. İzole BGT'li bireylerde ise OGTT'de esas olarak geç faz insülin yanıtında ileri derecede bozulma ile birlikte kas ve kısmen de karaciğer seviyesinde insülin direnci bulunmaktadır. Bu durum glukoz verilmesini takiben uzun süren hiperglisemiye neden olur (67).

Davies ve arkadaşları, BAG'nin daha çok beta hücre disfonksiyonu ile BGT'nin ise insülin direnci ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, açlık hiperglisemisi olan kişilerde insülin düzeyi düşük iken BGT olan hastalarda ikinci saatte artmış insülin düzeyleri saptanmıştır. Botnia ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada BAG hastalarda BGT olanlara göre HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of İnsulin Resistance) yöntemi ile bakılan insülin direncinin daha yüksek olduğunu, bunun aksine Weyer ve arkadaşları çalışmalarında izole BAG olan kişilerde beta hücresi disfonksiyonu olduğunu, yani insülin salınımlarında defekt olduğunu belirtmişlerdir (68).

4.2.7. Prediyabetin Risk Faktörleri

Diyabet açısından riskli bireylerin erken tespiti ve oluşabilecek komplikasyonları önleyici tedavinin uygulanması açısından prediyabetin erken dönemde tespiti önemlidir.

Prediyabet için 45 yaşın üzeri olmak ve obezite tek başına yüksek risk faktörleridir. Ayrıca vücut kütle indeksi 25'in üzerinde olan daha genç bireylerden aşağıdaki risk faktörlerinden birine veya daha fazlasına sahip olan kişiler, riskli grup sayılmaktadır:

- Ailede diyabet öyküsü
- Düşük fiziksel aktivite
- Etnik köken
- Gestasyonel diyabet öyküsü veya makrozomik bebek doğurma öyküsü
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg)
- HDL kolesterol ≤ 35 mg/dL ve/veya trigliserit düzeyi ≥ 250 mg/dL
- Sigara ve alkol kullanımı
- Sedanter yaşam
- Yüksek stresli iş
- Polikistik over sendromu
- Vasküler hastalık öyküsü
- Akantosis nigrikans
- Tirotoksikoz, Cushing sendromu vb gibi endokrin nedenler

Bu risk faktörlerinin büyük kısmı düzeltilbilir çevresel faktörlerdir. Bu sebeple prediyabet açısından riskli grup iyi tanınmalıdır. Prediyabet hastaları bu konuda bilinçlendirilerek, yakın kontrol ile yaşam tarzlarında gerekli önlemlerin alınması ve değiştirilmesi sağlanmalıdır (69).

4.2.8. Diyabet ve Prediyabet İlişkisi

Diyabet klinik olarak ortaya çıkana kadar bazı evrelerden geçer. İlk dönem normal glukoz seviyelerinin sağlanabildiği, OGTT yapıldığında anormal yanıtın tespit edildiği evredir. Bu evreyi açlık glukozunun bozukluğu veya OGTT ile bozulmuş glukoz toleransı görülen evre izler.

Açlık plazma glikozu 100-126 mg/dl arasında bulunan BAG'ye sahip hastalar genellikle BGT şekline dönüşür. Bozulmuş glukoz toleransını tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir. OGTT'de 2. saat plazma glikoz düzeyi 140-200 mg/dl tespit edilen vakalarda glukoz tolerans bozukluğu söz konusudur. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır. Üstelik çoğu, günlük yaşamlarında normoglisemiktir. Ancak BGT'de karaciğerden glukoz çıkışını engelleyerek açlık hiperglisemisi olmayacak kadar insülin etkisi mevcut olduğundan tokluk hiperglisemisi BGT için daha duyarlı bir göstergedir. BAG ve BGT metabolik sendromun majör elemanları arasında yer almakla beraber, patofizyolojik yönden birbirlerinden ayrılmaktadır. Bozulmuş açlık glikozundan, artmış hepatik glukoz salınımı ve erken faz insülin salgılanmasındaki bozukluk sorumludur. Hâlbuki BGT, periferik insülin direncine bağlanmaktadır. Bu nedenle, prevalans çalışmalarında birlikte bulunmalarının sınırlı olduğu dikkati çekmektedir. Bütün prevalans çalışmalarında BAG'lı kişilerin sadece yarısında BGT bulunurken, BGT'li vakaların %20-30'unda BAG tespit edilmiştir (70).

Erken metabolik değişiklikleri oluşturan BAG ve BGT'den diyabete geçiş çoğu kez yıllar sürer. Normoglisemili hastada ortalama yıllık DM gelişim riski %0,7 iken, bu risk BAG veya BGT olan bireylerde %5-10 düzeylerindedir. Çalışmalar, prediyabetik kişide izole BAG bulunması halinde takip eden 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin %10-15; izole BGT bulunması halinde ise riskin %35 düzeyinde olduğunu göstermektedir (71).

BAG veya BGT bulunan vakalarda HbA1c değerleri normal veya normalin biraz üzerinde bulunur. Yine de bu değerlerdeki hiperglisemi bile, diğer metabolik veya kardiyovasküler anormalliklerle açıkça ilişkilidir (72). BAG veya BGT tanısının diyabet tanısı veya komplikasyonları açısından önemi, tedavi gerektirip gerektirmediği yönünde de farklı görüşler vardır. Bir kısım araştırmacıya göre prediyabetin selim kabul edilemeyeceği, diyabet öncesi asemptomatik bir dönemi temsil ettiği ve kardiyovasküler risk artışı ile açıkça ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Hatta prediyabet ile ilişkili KVH risk artışının (kan basıncı ve trigliserid düzeyi artışı) daha ergenlikte gözlenebildiği gösterilmiştir (73).

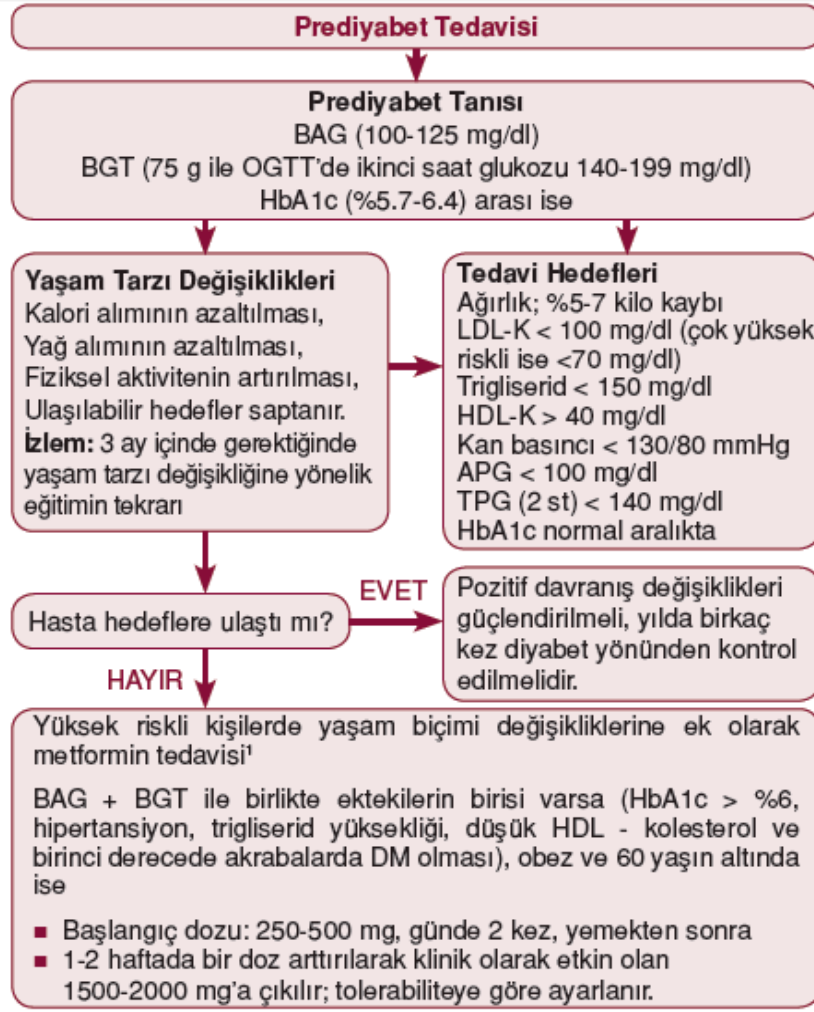
Prediyabet günümüzde giderek artış göstermektedir ve mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır.

Bu nedenle risk grubundaki hastaların erken taranması ve prediyabet konusunda toplum bilincinin artırılması prediyabetin neden olduğu komplikasyonlarla mücadelede önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda prediyabet tanısı alan bireylerde de antidiyabetik ilaçların kullanımı hususunda bir eğilim vardır. Prediyabet evresindeki hastaların sadece yaşam biçimi değişikliği ile uzun yıllar diyabet gelişimi önlenmektedir. BAG ve BGT, insülin rezistansı, hiperinsülinemi, obezite (özellikle abdominal veya viseral obezite), yüksek trigliserid ve/veya düşük HDL şeklinde dislipidemi ve hipertansiyonu içeren metabolik sendrom ile ilişkilidirler. Metabolik sendromda doğrudan tip 2 DM patogenezi ile ilgili olduğundan BAG ve BGT, tip 2 DM için risk faktörüdür. Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, 35-70 yaş arasındaki kişilerin %25'inde, BGT'lilerin %59'unda, diyabetlilerin ise %88'inde insülin direnci saptanmıştır (74).

4.2.9. Prediyabet Komplikasyonları ve Tedavisi

DM'de birçok komplikasyon görülebildiği gibi, daha masum gibi görünen prediyabette de benzer komplikasyonlara gidiş olabilir. Bunlar arasında en sık karşımıza çıkanı tip 2 DM'ye gidiştir. Bu oran izole BGT'de %4-6 iken, izole BAG'da %15-19 dur (75).

Yapılan çalışmalarda prediyabetik hastalarda erken dönem nefropati veya kronik böbrek yetmezliği tablosu geliştiği gösterilmiştir. Bu hastalarda nöropatiye bağlı kardiyak otonomik aktivitede bozulma, erkeklerde erektil disfonksiyon görülebilmektedir. Yine prediyabet ile retinopati arasında da ilişki bulunmuştur (76). Kesitsel çalışmalarda prediyabetik hastalarda kalp yetmezliği gibi makrovasküler komplikasyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Ancak kalp yetmezliği ve prediyabet oluşumundaki risk faktörleri benzer olduğu için aralarında gerçek bir ilişki olup olmadığı anlaşılamamaktadır (75). Prediyabete ait tedavi algoritması aşağıdaki şekilde verilmiştir.



⁽¹⁾ ADA ve Kanada Diyabet Birliği önerisidir.

şekil 3. Diyabetik Nefropatili Hastalarda Vitamin D Tedavisinin Proteinüri zerine Etkisi, 2011

4.3. İnsülin

4.3.1. İnsülin Tanımı

İnsülin, pankreas Langerhans adacık hücreleri tarafından üretilen bir proteindir. İnsan insülini, iki disülfür köprüsü ile birbirine bağlanmış, 51 amino asitten oluşan iki zincirden (A ve B zincirleri) oluşmaktadır ve A zincirinde 3. bir disülfür köprüsü daha bulunmaktadır. İnsülin sentezinde ilk oluşan yaklaşık 100 amino asitli preproinslin enzimatik olarak parçalanarak proinsline çevrilmektedir. Proinsülin, insülin ve bağlayıcı peptid (C-peptid) içermektedir ve hücrelerin golgi kompleksindeki sekretuvar granüllerde depolanmaktadır. İnsülin ve C-peptid, portal dolaşıma eşit miktarlarda salgılansa da C-peptidin açlık konsantrasyonu, yarı

ömrünün daha uzun olmasından dolayı insülin konsantrasyonlarından 5-10 kat daha yüksektir. C-peptid biyolojik aktiviteden yoksundur, fakat insülinin yapısını sağlamak için zorunlu gibi görünmektedir (77).

İnsülin, glukozun yağ ve kas hücrelerine alımını uyararak, glikojen ya da yağ olarak depolanmasını sağlayan, protein parçalanmasını inhibe eden ve karaciğerde glukoz üretimini inhibe edip protein sentezini uyan anabolik bir hormondur (78).

İnsülin, fonksiyonlarını insülin reseptörü sayesinde gerçekleştirir, insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) reseptör üzerinden hareket eder. Hedef hücrelerde postreseptör sinyal yolları ile insülin değişik metabolik etkilerini gösterir. İnsülin reseptörünün beta subuniti tirozin kinazdır. İnsülin subunite bağlandığında aktive olur. Kinaz aktivitesi ve otofosforilasyon ile insülinin etkileri ortaya çıkar. İnsülin sekresyonu ve duyarlılığı birbiri ile ilişkilidir (79).

4.3.2. İnsulin Direnci Tanımı

İnsulin direnci, belli bir düzeyin üzerinde salgılanmış olan insüline normal biyolojik yanıtın alınamaması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (80). İn vivo ortamda, plazma insülini, serum glukoz düzeyine göre bulunması gereken düzeyin çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir. Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (81).

4.3.3. İnsulin Direnci Etiyopatogenezi

İnsülin direncine yol açan etkenler fizyolojik, metabolik, endokrin ve diğer nedenler olarak sınıflandırılabilir (tablo 3). Daha genel bir sınıflama ise nedenleri edinsel ve kalıtsal diye ikiye bölerek yapılabilmektedir.

Tablo 3. İnsulin Direncinin Etyolojik Sınıflaması

Fizyolojik Nedenler
1- Puberte
2- Gebelik
3- Yaşlılık
4- Uzun süreli immobilizasyon
Metabolik Nedenler
1- Tip 2 diyabet
2- Obezite
3- Hipoglisemi
4- Ciddi malnütrisyon
Endokrin Nedenler
1- Tirotoksikozis
2- Cushing sendromu
3- Feokromasitoma
4- Akromegali
Diğer Nedenler
1- Sedanter yaşam
2- Enfeksiyonlar
3- Cerrahi
4- Sepsis
5- Yank
6- Travma
7- Kronik inflamasyon
8-İlaçlar (steroid, diüretik, oral kontraseptif, beta bloker)

a) Kalıtsal Faktorler (Tip 2 Diyabette İnsulin Direncinin Genetiği)

İnsülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli yer tutmaktadır. Ancak bu veriler tip 2 diyabet vakalarının tümünü açıklamada yeterli değildir (82). Tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında insülin direncini belirleyen otozomal ko-dominant genin olabileceği ileri sürülmüştür. İnsulin reseptor geninde bugüne dek 50'den fazla mutasyon tanımlanmış olmakla beraber, bunların insülin direncinde önemli bir rolü gösterilememiş ve bunların hiçbiri patogenezi açıklamakta yeterli olmamıştır.

İnsulin direncinin ailesel geçiş özelliği Pima yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar ve Kafkas ırkına mensup bireylerin birinci derece yakınlarında yapılan

çalışmalarda gösterilmiştir (83). İnsülin direncinde rol oynayabilen birçok gen defekti tespit edilmiş (tablo 4), ancak bu tür defektler teorik olarak tip 2 diyabete yatkınlığın poligenik kalıtsal özelliğine katkıda bulunmakla birlikte, bu genlerin etiyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır (84).

Tablo 4. İnsülin Direncinde Rol Alan Gen Defektleri (85)

1. Anormal beta hücre ürünleri (Hatalı insülin veya proinsülin yapımı)
 - a) Değişik yapıda insülin molekülleri
 - b) Proinsülinin insüline dönüşümünde hatalar
2. Hekzokinaz (Glukokinaz) gen defektleri
 - a) Enzimi kodlayan genlerde hata: GCK (7p; MODY 2)
 - b) Hepatosit nükleer faktör (HNF) gen polimorfizmi
 - aa. HNF-4 alfa (20q;MODY-1)
 - bb. HNF-1alfa (12q; MODY-3)
3. İnsülin reseptör kompleksini kodlayan genlerde polimorfizm
4. Glukoz taşıyıcılarına ait moleküler biyolojik hatalar
5. Glukojen sentetaz geni mutasyonu
6. Glukagon reseptör geni mutasyonu
7. Lipid metabolizması bozukluğu ve obezite ile ilgili gen hataları
 - a) İntestinal yağ asidi bağlayan protein (IFABP-2) mutasyonu
 - b) Beta-3 adrenerjik reseptör gen defekti
 - c) Leptin ve reseptörü defektleri
 - d) Nöropeptid Y
 - e) Tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α)
8. Mitokondriyal DNA hastalıkları

b) Edinsel Faktörler

Günümüzde, sanayileşme ve teknolojiye yeni teknolojilerin getirdiği sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve özellikle bunların zemininde gelişerek çağımızda adeta salgın haline gelen obezite insülin direncine yol açan en önemli edinsel faktörlerdir.

4.3.4. İnsülin Direnci Fizyopatolojisi

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

4.3.4.1. 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. Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikoları ve insülin reseptör antikoları gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur (86).

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 (87).

4.3.4.2. Reseptör düzeyinde insülin direnci

Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptörlerde oluşan mutasyonlar sorumludur. Tip 2 DM'de insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur. (86).

4.3.4.3. 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

4.3.5. İnsülin Direnci Prevalansı

Normal popülasyonda insülin direnci dağılımı her iki cinsten %25 oranında görülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) 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 (89).

Onat ve arkadaşların Türkiye genelinde yaptığı TEKHARF çalışmasının 2001-2002 ve 2003-2004 taramalarında hastaların açlık kan şekeri ve insülin düzeyine bakılmış, katılan 1534 kişide HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insülin Resistance) formülü kullanılarak insülin direnci varlığı araştırılmış ve sonuçlar 2009 yılında açıklanmıştır. Türkiye'de metabolik sendrom bulunmayan normal glukoz regülasyonlu yetişkinlerde insülin direnci prevalansı %21 olup kadın ve erkeklerde eşit sıklıktadır. Ancak metabolik sendromlu hastalarda artarak kadınlarda %32,5, erkeklerde %45,5'e yükselmektedir (ortalama %36). İnsülin direnci değerleri erkekte 30'lu yaşlardan itibaren yüksek bulunup yaşlanma ile anlamlı biçimde artmazken, kadınlarda doğurganlık döneminde düşük bulunup, yaşlanma ve menopozla birlikte anlamlı şekilde artmaktadır (90).

4.3.6. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İnsülin direncini hesaplamak için birçok yöntem mevcuttur. Değişik karmaşıklıkta direkt ve dolaylı ölçüm yöntemleri bulunmaktadır. Kimi yöntemler insülin ve glukozun denge-durum analizlerine dayanırken, bazı yöntemler dinamik testleri kullanır. In vivo direkt yöntemler oldukça karmaşık ve zordur. Bunlardan oldukça zahmetli ve zaman alıcı olanlarından biri hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp testi ve diğeri insülin supresyon testidir. Hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp testi, insanlarda insülin duyarlılığı ölçmede referans standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak zahmetli, zaman alıcı, pahalı olması ve teknik zorluklarla baş edebilecek deneyimli eleman gerektirmesi dolayısı ile epidemiyolojik çalışmalarda, büyük klinik araştırmalarda ve rutinde klinik kullanımı çok yaygın değildir (91).

Klinikte insülin direnci ölçmede kullanılacak yöntemler şunlardır (16):

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. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
7. Homeostasis Model Assesment (HOMA)
8. Tüm vücut insülin duyarlılık indeksi (TVİDİ)

İnsülin duyarlılığı/direnci göstergesi olabilecek basit indeksler de mevcuttur. Bunlardan quantitative insülin sensitivity check index (QUICKI), homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR), 1/insülin, Matsuda index, glukoz/insülin oranı gibi bazıları açlık kan glukoz ve insülin değerlerinden hesaplanırken, dinamik olanlar oral veya intravenöz glukoz tolerans testindeki (IVGTT) veya öğün tolerans testindeki glukoz ve insülin değerlerini kullanır. Bunlardan OGTT glukoz toleransı konusunda yararlı bilgiler vermekle birlikte, insülin duyarlılığı konusunda vereceği bilgiler çok net değildir. Açlık kan glukoz ve insülin değerlerinden yapılan hesaplamalarda ise iskelet kasından ziyade açlıkta etkin olan hepatik insülin duyarlılığı/direnci konusunda bilgi sahibi olunabilir. Karaciğer ve iskelet kası insülin duyarlılığı/direncinin birbirleri ile paralel seyrettiği bilindiğinden, yine de klinik olarak anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

1/açlık insülini yöntemi, diyabeti olmayan kişilerde insülin duyarlılığı konusunda oldukça tutarlı bir göstergedir. İnsülin düzeyi arttıkça bu oran düşeceğinden insülin duyarlılığının azaldığı ifade edilir. Ancak uzun süredir glukoz intoleransı olanlarda veya diyabetiklerde insülin sekresyonu azalmış olabileceğinden, bu indeks yanlış yüksek sonuç vererek insülin direncini teşhisinde yetersiz kalabilir.

Açlık kan glukoz ve insülin değerlerine dayanan metodların bir diğer dezavantajı da insülin ölçümlerindeki standardizasyon sorunundan dolayı tüm dünyada geçerli bir eşik değer bulunamamasıdır. Çok kolay uygulanabilir ve ucuz olmaları ise bu testlerin ciddi bir avantajıdır. Açlık kan glukoz ve insülin değerlerine dayanan indekslerin bazıları Matsuda indeksi (92), Stumvoll indeksi

(93), Avignon indeksi (94), oral glukoz insülin sensitivite indeksi (95), Gutt indeksi (96) ve Belfiore indeksi (97) 'dir.

İnsülin ve glukoz arasındaki dinamik etkileşimi kullanan HOMA-IR, 1985 yılında geliştirilmiştir. Hem HOMA, hem de güncellenmiş şekli olan HOMA-2 karaciğer ile beta hücresi arasındaki geri besleme homeostazını temel alır. Yani açlık kan glukozu konsantrasyonunu insüline bağımlı hepatik glukoz üretimi belirlerken, insülin seviyeleri glukozu panreatik beta hücre cevabı ile belirlenir. Böylece, yetersiz beta hücre fonksiyonu, beta hücresinin glukozu bağı insülin salınımında yetersiz kalması ve insülin direnci de insülinin hepatik glukoz üretimini baskılamasında yetersiz kalması olarak tanımlanabilir. HOMA açlık glukoz ve insülin düzeylerinin bir ürünüdür (98).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glukozu } (\text{mmol/l})] / 22,5 \text{ veya}$$
$$\text{HOMA-IR} = [\text{İnsülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glukoz } (\text{mg/dl})] / 405 \text{ formülü ile}$$
 hesaplanır.

Buradaki 22,5 normalleştirici sabit faktördür. Açlık plazma glukozu normalde 4,5 mmol/l (18 x 4,5= 80 mg/dl) olan tipik sağlıklı bir kişinin açlık insülin normal düzeyinin 5 $\mu\text{U/ml}$ olması gerektiğinden yola çıkılarak bu ikisinin çarpım ürününün 22,5 olmasına dayanır. Normal insülin duyarlılığı olan bir kişide HOMA-IR=1'dir. Yapılan çeşitli çalışmalar, HOMA-IR'ın glukoz klemp testi ve minimal model analizi ile doğrusal bir korelasyonu olduğunu göstermiştir (99).

Tüm dünyada geçerli olan ortak bir HOMA-IR değeri yoktur, eşik değer toplumdaki topluma değişir. Türk toplumundaki eşik değer Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği'nin 2009 kılavuzuna göre 2,7'dir. Bu kılavuza göre normal bireylerdeki HOMA-IR değeri 2,7'nin altı olup, 2,7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtmaktadır (100).

4.3.7. İnsulin Direnci ve Tip 2 Diyabet

Monogenik veya poligenik olduğuna ilişkin tartışmalar devam etmekle birlikte, kalıtımın tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir rol oynadığı tartışmasızdır. Tip 2 diyabetik kişinin birinci derece akrabalarında diyabet görülme riski hayat

boyunca %40-50 arasındadır (101). Yaşam tarzı ve diğer sosyal değişkenlerin oldukça büyük klinik önemi vardır. Klinik açıdan tip 2 diyabet, tipik olarak aşağıdaki sıra ile gelişen ve hastalık sürecinin farklı evrelerini temsil etmesi olası üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

- İnsülin duyarlılığında azalma, insülin direnci
- İnsülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
- Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Yüksek açlık kan şekeri ile birlikte karaciğerde glukoz üretiminin artması tip 2 diyabetin göreceli olarak geç bir fenomenidir (102). Karaciğerde artmış glukoz üretimi, glukagon ile hepatik insülin oranında meydana gelen değişikliğin karaciğer metabolizmasına etki ederek karaciğerde glukoneogenezi artırması sonucu meydana gelmektedir.

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta-hücrelerinden insülin sekresyonu iki fazda olur, biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgısı fazıdır. İnsülin salınımı pulsatildir. Beta hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtileri, insülin sekresyonunda birinci fazın yokluğu ve pulsatil salgı düzeninde değişikliklerdir. Glukoz kullanımında azalma veya insülin direnci tip 2 diyabet gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır.

İnsülin duyarlılığında azalma klinik olarak insülin tarafından uyarılan glukoz kullanımındaki azalma ile tespit edilir. Hücre düzeyinde insülin direnci, insülinin işlevinde azalma şeklinde tanımlanır ve sadece glukoz kullanımını değil aynı zamanda insüline karşı diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zamanla çeşitli sinyalizasyon yollarında, pek çok hücre ve dokuda farklı defekt ve bozuklukların değişik kombinasyonları gelişebilir ve bu durum, bu tip hastaların klinik fenotiplerindeki heterojenliği sağlar (103).

İnsülin direncine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenmektedir.

- Preklinik diyabet evresi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem)
- Glukoz intoleransı evresi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
- Erken klinik diyabet evresi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
- Klinik diyabet evresi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem) (104)

4.3.8. İnsülin Direncinde Diyet Tedavisi

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. Böylece insülin duyarlılığında iyileşme meydana gelmektedir (105).

Protein: Yüksek miktarda protein alımı, insülin salınımında artışa neden olmaktadır. İnsülin 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 (106).

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 (107).

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. İnsülin direnci hastalarının uygulaması gereken diyetin karbonhidrat içeriği enerjinin % 55'i kadar olmalıdır (106).

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 (106).

4.4. D Vitamini - Hormunu

4.4.1. Tanım, Tarihçe ve Önemi

D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona

uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca D vitamininin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (108).

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (109). 1923'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (110). Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (111). 1930'da Windous ve arkadaşları Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D2 ve vitamin D3'e dönüştüğünü saptamışlardır (112).

Vitamin D kemik, bağırsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (108). D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu ağırlaştırır ve presipite eder. Ayrıca ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açar (85).

D vitamininin sağlıklı kemik gelişiminin yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (85).

4.4.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamini; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [D2 vitamini; 25(OH)D2] ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden (7 DHC) türeyen kolekalsiferoldür [D3 vitamini; 25(OH)D3]. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir. Bitkisel kökenli D2 vitamini (ergokalsiferol) mor ötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilir (113).

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir.

Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (114).

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterole (7-DHC) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315 nm) epidermisi geçer ve 7-DHC'deki çift bağlar tarafından absorbe olur. Bunun sonucunda, inaktif pro D3 vitamini (7-DHC) pre D3 vitaminine dönüşür (114).

Biyolojik olarak inert bir madde olan pre D3 vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globülin olan DBP'ye (D vitamini bağlayıcı protein) bağlanarak karaciğere taşınır (114).

Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D3 alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden 7-DHC'e dönüşebilir. Bu nedenle D vitamini intoksikasyonu oluşmamaktadır. Oluşan izomerlerin, kalsiyum metabolizması üzerine çok az etkili olduğu düşünülmektedir (108).

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve mikrozomlarında bulunan D vitamini 25-hydroxylase enzimi (CYP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenir (115).

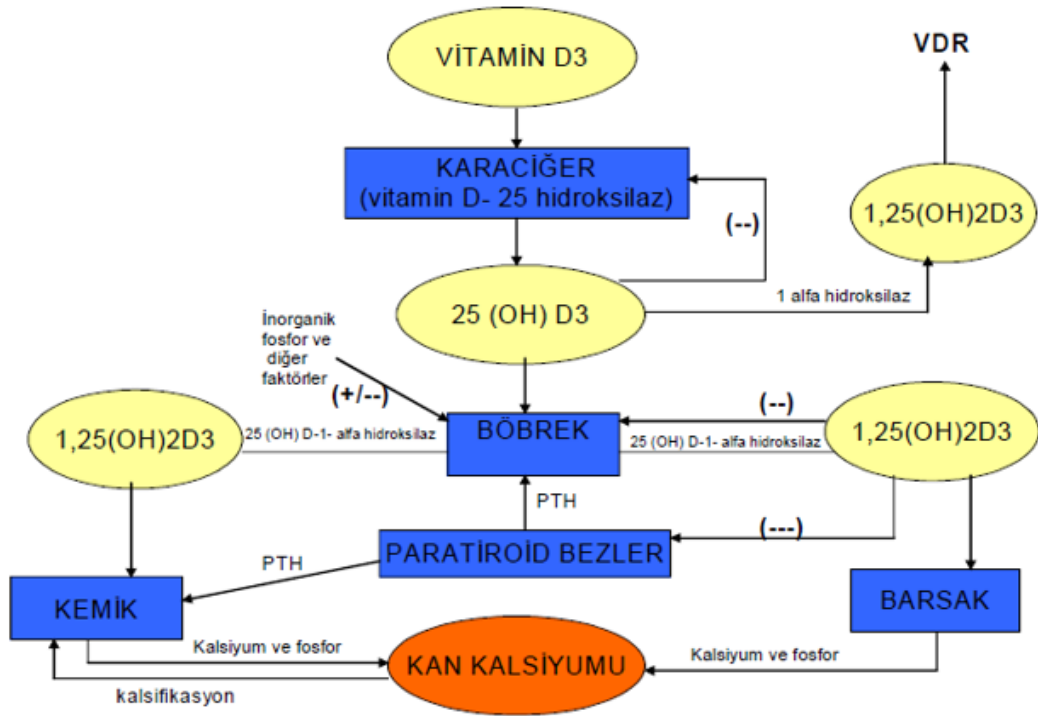
25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (114).

Kalsidiol, DBP'ye bağlanarak kan yolu ile böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübül hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçmektedir. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25-hydroxyvitamin D-1- α hydroxylase [1 α -OHase veya CYP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)2D]

dönüşür. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂D vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (85).

Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmın böbrek proksimal tubuluslarında olur. Plasenta en önemli ekstrarenal 1,25(OH)₂D₃ yapım yeridir. 1α hidrokstilaz enziminin en önemli regülatörü paratiroid hormonudur. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)₂D vitamini üretimini arttıran diğer faktörlerdir. Bu enzimi sentezleyen CYP1 geni, 12q13 kromozom bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları ‘vitamin D bağımlı raşitizm tip 1’den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)₂D₃ günde 1 mikrograma kadar üretilir ve plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Plazma yarılanma süresi 3-6 saattir (114).

D vitamini metabolizması şekil 4’de yer almaktadır.



Şekil 4. Vitamin D Metabolizması

4.4.3. D Vitamini Metabolitleri ve Eliminasyonu

D vitamini aktif formu olan 1,25 (OH)₂D’nin yarılanma ömrü 3-5 gündür, 25(OH) D’den farklı olarak yağ dokusunda birikmez. D vitamini ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir.

4.4.4. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacının az miktarı gıdalardan karşılanırken, büyük kısmı ciltte mor ötesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'un foto izomerizasyonu sonucu karşılanmaktadır. Vitamin D yapımını etkileyen faktörler aşağıdaki gibi sayılabilir (116).

Enlem ile mevsimsel değişiklikler: D vitamini kuzey yarım kürede yaz sonu en yüksek seviyelere ulaşırken, kış sonu en düşük seviyelerine düşmektedir. Ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamin sentezlenmektedir (116).

Atmosferin özellikleri: Ozon tabakası UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde %10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır (116).

Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği: Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir.

Melanin: Ciltte bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucudur. Melanin doğal bir filtre olup, 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve pro D3 vitamini ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Ciltte melanin miktarı artıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretimi olmaktadır.

Yaşlanma: Yaşlanmada epidermiste 7-dehidrokolesterol konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır (117).

Güneş gören cilt alanı: Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında bariyer teşkil etmektedir.

Güneş koruyucular: UVB ve UVA (321–400nm) ışınlarını absorbe etmek için üretilen bu ürünler cildin D vitamin yapımını engellemektedir. Mor ötesi ışınlarının D vitamin sentezi özelliğinden yararlanmak için kısa süreli olarak ve güneş koruyucusuz güneş ışınlarına maruz kalınmalı ancak sonrasında güneş koruyucu sürülmelidir (118).

Obezite: Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük saptanmıştır. Buna neden olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir.

D vitamini eksiklik nedenleri tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri (119)

Deride sentezin azalması	<ul style="list-style-type: none">• Koyu tenli kişiler• Yaşlılar• Güneşe az maruz kalma• Biyoyararlanımın azalması• Obezite
Malabsorbsiyon	<ul style="list-style-type: none">• Çölyak hastalığı• Crohn Hastalığı• Kistik fibrozis• Yağ malabsorbsiyonu
Katabolizmayı arttıran ilaç kullanımı	<ul style="list-style-type: none">• Antikonvülzan ilaçlar• Glukokortikoidler
25(OH)D sentezinin azalması	<ul style="list-style-type: none">• Karaciğer yetmezliği
25(OH)D atılımının artması	<ul style="list-style-type: none">• Nefrotik sendrom
1,25(OH)₂D sentezinin azalması	<ul style="list-style-type: none">• Kronik böbrek yetmezliği• Hiperfosfatemisi
Genetik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• D vitamini bağımlı rikets• Otozomal dominant hipofosfatemik rikets• X-bağımlı hipofosfatemik rikets
Tümör	<ul style="list-style-type: none">• Bazı Lenfomalar
Granümatöz hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Sarkoidoz• Tüberküloz
Makrofajlarda 1α-hidroksilaz aktivitesinin artışı	<ul style="list-style-type: none">• Hipertiroidizm

4.4.5. 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 vitamini üretiminin uygun olduğu zamanlarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur (120).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre bebekler için günlük D vitamini gereksinimi 400 ünedir (121). 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 (122). Hamilelere ve emziren annelere de (A sınıfı güçlü kanıt) günlük 2000 IU D vitamini almaları önerilmektedir (123).

ABD’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 (124).

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’dur. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş üzerindekielerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir (125).

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 (126).

4.4.6. D Vitamini 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 interferans veren lipidleri ve vitamin D metabolitlerini uzaklaştırması en önemli avantajıdır. Ancak iyi bir donanım ve deneyim gerektirmektedir (127).

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 (127). Günümüzde rutin kullanımda HPLC yöntemi D vitamini ölçümünde yaygın kullanılan güvenilir bir yöntemdir.

D vitamini eksikliği çoğu zaman asemptomatiktir. Derin ve uzamış D vitamini eksikliğinde klinik bulgular kalsiyum düşüklüğü ile ilişkilidir (uyuşma, tetani, kasılma vb). Tanı ve takipte 25(OH)D düzey ölçümleri kullanılmaktadır.

4.4.7. 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 (125).

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 malabsorbpsiyon durumunda 3000–4000 IU/gün) verilmelidir. D vitamin 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 (128).

Tedavide hedef serum 25(OH)D vitamini düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez. Tedavi başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzeye ulaşılamamışsa ek doz verilebilir. Kronik granülom ile seyreden hastalıklarda (sarkoidozis, tüberküloz, kronik fungalenfeksiyonlarda) ekstrarenal 1,25(OH)D yapımı olabileceğinden serum Ca⁺⁺ yakından takip edilmelidir.

4.4.8. D Vitamini Kaynakları

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Diyette D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden sentezlenmektedir.

7-dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır. Güneş ışığına fazla maruz kalınması ile vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir (129). Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır.

4.4.9. D Vitamini Düzeyleri

Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır (130). PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)₂D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır (130). Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25 (OH)₂D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır.

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formudur. Hem vitamin D alımını ve hem de endojen yapımını göstermektedir (131). 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (132).

4.4.10. D vitamini Etkileri

4.4.10.1 Kemik metabolizması üzerine etkileri

D vitamininin başlıca görevi serum kalsiyum düzeyini belirli seviyede tutmaktır. Bunu da duodenumdan Ca emilimini artırarak, böbrekten kalsiyum atılımını azaltarak ve kemik rezorpsiyonunu artırarak yapar. Bunun dışında ileumdan fosfor emilimini artırır. D vitamininin olmadığı durumlarda diyetle

alınan kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilir. D vitamini kalsiyumun emilimini %30-40, fosforun emilimini de %80'e varan oranda arttırmaktadır (133).

Çocuk ve adolesanlarda kemik kütlesini etkileyen çevresel faktörlerin başında beslenme ile ilgili faktörler gelir. Kemik kütlesinin belirlenmesi ve kemik mineralizasyonunda, beslenme ile yaş grubuna uygun miktarda Ca alımı sağlanmalıdır (134).

Parathormon ve 1,25(OH)₂D kan kalsiyum dengesinde direkt rol alır. D vitamini negatif feed-back mekanizma ile PTH salınımını azaltır. 1,25(OH)₂D hücrel proliferasyonu ve anjiogenezi inhibe edip, diferansiasyonu uyarmaktadır (133). 1,25(OH)₂D vitamininin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. 1,25(OH)₂D ve PTH osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptör aktivatör nukleer faktör-Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı inmatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak inmatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır (135).

Ağır D vitamini eksikliği adolesan ve erişkinlerde osteomalaziye, infant ve çocuklarda ise riketse neden olur. Rikets D vitamini eksikliğine bağlı epifizyel plağın defektif mineralizasyonu ve deformasyonu ile sonuçlanan metabolik bir kemik hastalığıdır (136).

4.4.10.2 İmmün sistem üzerine etkileri

Vücutta birçok hücrede olduğu gibi immün sistemi ilgilendiren hücrelerde de VDR bulunması nedeniyle D vitamini immün sistem modülasyonu açısından önemlidir. D vitamininin immün sistem üzerindeki etkisini aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂D göstermektedir. Monosit ve makrofaj hücrelerinin 1 α hidroksilaz enzimini içerdiği ve 1,25(OH)₂D'nin böbrek dışı parakrin üretiminin olduğu bilinmektedir (137). Aktive T lenfositlerde VDR bulunmaktadır. D vitamini varlığında aktive T lenfositlerin proliferasyonu ve aktivasyonu inhibe olur. Yine benzer bir mekanizma ile dendritik hücre diferansiasyonu inhibe olur ve IL-12 azalır, IL-10 artar. D vitamini antijen sunan hücrelerin antijen sunumunu ve T lenfosit uyarı kapasitesini düşürür. 1,25(OH)₂D ile uyarılan makrofajların kemotaktik ve fagositik kapasitelerinin arttığı görülmüştür. 1,25(OH)₂D'nin diğer

bir etkisi monositlerde reaktif oksijen üretimini arttırmak ve uyarılabilir nitrik oksit üretimini etkileyerek bakterilerin öldürülmesini sağlamaktır. Ayrıca 1,25(OH)₂D T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımını, B lenfositleri aktive ederek immünglobulin sentezini arttıran katelisidin isimli antimikrobial bir peptidin üretimine arttırarak immünmodulator etki göstermektedir (138).

4.4.10.3 Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

D vitamini vasküler hastalıkların patogeneğinde rol alır. D vitamini antiaterosklerotik etkisini makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engelleyerek, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonu baskılayarak gösterir. VDR ve 1 α hidroksilaz aktivitesi miyokard ve damar duvarında da bulunmaktadır. VDR ve 1 α hidroksilazın bulunmadığı, normal kalsiyum düzeyine sahip farelerde, kontraktilitede artış ve sistolik fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı miyokard hipertrofisi gelişimi gösterilmiştir (139). Framingham Off Spring Study çalışmasında KVH öyküsü olmayan 1739 birey 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda KVH'lara bağlı risklerin %53-80 oranında daha fazla olduğu bildirilmiştir (140).

4.4.10.4 Kanseri gelişimi üzerine etkileri

1,25(OH)₂D proliferasyonu kontrol ederken, farklılaşmayı da uyarır ve kanser oluşumunu önler. Neoplastik hücreler de VDR taşımaktadır ve sahip oldukları 1 α hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'den yüksek olduğunda, 1,25(OH)₂D oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)₂D'nin proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastaz üzerine azaltıcı; diferansiasyon, apoptozis üzerine ise arttırıcı etkileri vardır (141). Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi yüksekliği ile meme kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Vitamin D düzeyinin eksik olduğu durumlarda kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfoma gibi birçok kanserin görülme sıklığında artış saptanmıştır (141).

4.4.10.5 Romatolojik hastalıklar üzerine etkileri

Yapılan çalışmalarda VDR'lerin romatoid artrit hastalarının romatoid lezyonlarında, endotelyal hücre, fibroblast, makrofaj ve lenfositlerde bulunduğu, fakat sağlıklı insanlarda sinoviyada bulunmadığı ve D vitamini eksikliği olan sistemik lupus eritematozus hastalarında serum interferon-alfa aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antinükleer antikor (ANA) pozitif sağlıklı bireylerde D vitamini eksikliği, ANA negatif sağlıklı bireylerden daha sık bulunmuştur (142).

4.4.10.6 Nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkileri

Vitamin D reseptörü insan beyninde talamus, hipotalamus, bazal gangliyonlar, hipokampus, olfaktör sistem, temporal-orbital ve singulat korteks, serebellum bölgelerinde yaygın biçimde bulunmaktadır (143). Düşük 25(OH)D düzeylerinin alzheimer, demans, parkinson, multipl skleroz, şizofreni, mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi pek çok nörodejeneratif vepsikiyatrik hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (144-145).

4.4.10.7 Solunum sistemi üzerine etkileri

D vitamininin bulunduğu ortamda monosit ve makrofajların kemotaktik ve fagositik özelliklerini arttırdığı ve dolayısı ile antimikrobiyosidal özelliklerinin güçlendiği bilinmektedir. D vitamini eksikliğinde kas gücünde azalmaya bağlı (özellikle diyafragma ve interkostal kaslarda) solunum yolu sekresyonlarının atılımının azaldığı ve enfeksiyona yatkınlık olduğu bilinmektedir. 1,25(OH)2D katelisinin başta olmak üzere antimikrobiyal peptitlerin yapımını arttırarak solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki oluşturur. D vitamini bu yolla tüberküloza karşı etkili olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz için değil, otitis media ve üst solunum yolu enfeksiyonları için de risk oluşturduğu bildirilmiştir. Kistik fibrozisli hastalarda D vitamini düzeyleri doğal immün yanıt, akciğer fonksiyonları ve kardiovasküler sistem üzerine etkili bulunmuştur (146).

4.4.10.8 Gebelik üzerine etkileri

Fetusun kalsiyum ihtiyacını karşılamak için gebelikte 1 α hidroksilaz aktivitesinin artışı ile aktif D vitamini sentezi artmakta, D vitamini depoları azalmaktadır. Gebelikte olan D vitamini eksikliği anneden çok bebeği etkiler. Çalışmalarda gebelik döneminde 800-1600 IU/gün D vitamini alımının serum 25(OH)D düzeylerinin normal olmasını sağlamadığı gösterilmiş ve günde en az 2000 IU/gün D vitamini suplementasyonu yapılması ve D vitamini suplementasyonun antenatal bakımın bir parçası haline getirilmesi önerilmiştir (147).

4.4.10.9 Obezite üzerine etkileri

Obezite ve D vitamini eksikliği birbirinden bağımsız olarak çağımızda sık görülen sağlık problemleridir. Birçok çalışmada obezite saptanan kişilerde serum 25(OH)D düzeyi düşük bulunmuştur ve bu da obez bireylerde D vitamini eksikliğinin normal popülasyondan daha sık görüldüğü düşüncesini uyandırmıştır. Vitamin D yağda eriyen bir vitamin olduğu için bu molekülün obez bireylerde artmış olan yağ dokusunda tutulup dolaşımdan çekilmiş olabileceği görüşü akla gelmiştir. Ayrıca obez bireylerin ev dışı ortama daha az çıkmalarının, besin değeri düşük ancak kalori içeriği yüksek gıdalar ile beslenmelerinin de obezlerde daha sık rastlanan D vitamini düşüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Obez bireylerde mutlak yağ kitlesi ile 25(OH)D vitamini seviyeleri arasında ters orantı varlığını göstermeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. D vitamini eksikliğine bağlı PTH artışı ile obezite arasında pozitif bir ilişki vardır. PTH 1 α hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25(OH)2D sentezini ve hücre içine kalsiyum girişini artırmanın yanı sıra kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu da baskılar. Kalsiyumdan zengin diyet ile beslenmenin ekzojen obezitenin gelişmesini yavaşlatıcı etkileri vardır. Besinler ile yüksek kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanan obez bireylerde yağ dokusunun azaldığı ya da artmadığı gösterilmiştir (148).

4.4.10.10 Vitamin D'nin İnsülin direnci üzerine etkileri

Yapılan çalışmalarda obeziteden bağımsız olarak vücut kütle indeksi ve glukoz toleransı normal kişilerde de D vitamini düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmış ve düşük D vitamini düzeyinin metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (149). Chiu ve arkadaşlarının öglisemik-hiperglisemik klemp tekniği kullanarak yaptıkları çalışmalarında insülin duyarlılığı ile 25(OH)D düzeyi arasında pozitif, 1. ve 2. faz insülin sekresyonu ile ise negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca 20 ng/ml altındaki D vitamini düzeyinin metabolik sendrom ve insülin direnci için yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir (150).

Gözlemsel çalışmalarda düşük serum 25(OH)D düzeyleri ile obezite arasında yağ dokusunda VDR ekspresyonunun olduğu, D vitamininin yağda çözünür olması nedeniyle yağ dokusunda depolandığı, artan vücut yağı oranı ve vücut kütle indeksi ile vitamin D düzeyi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Aktif D vitamininin in vitro olarak hücrelerinde ve fare modellerinde kalsiyum alışverişini düzenlediği gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinde pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı azalmaktadır. Diyetle alınan D vitamini bozulmuş insülin salınımını düzeltmekle beraber proinsülinin insüline dönüşümünü de artırmaktadır. D vitamini düzeyinin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye çıkması insülin duyarlılığını %60 artırmaktadır (151).

4.4.11. Tip 2 Diyabet ve Vitamin D İlişkisi

Diyabet ve D vitamini arasındaki ilişki ilk kez 1980'lerin başında ratlarda ve farelerde, D vitamini eksikliğinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğinin gösterilmesi ile tanımlanmıştır. D vitamini eksikliği diyabete sebep olmaktadır hipotezi yanında diyabeti de önlemede de önerilmektedir. Obezlerde de adipoz dokuda D vitamini depolanması nedeniyle D hipovitaminozu sık görülmektedir. D hipovitaminozuna sekonder PTH artarken adipositlerde intrasellüler kalsiyum artar. Artan kalsiyum lipogenezi stimüle eder ve kilo alımına yatkınlık oluşturur. Sonuçta D vitamini eksikliği tip 2 DM için risk oluşturmaktadır (152). Cigolini ve arkadaşları ve Guilietti ve arkadaşları son yayınlanan çalışmalarına D vitamini eksik tip 2 DM'lu

hastalarda sağlıklı kontrollere göre ateroskleroz için yüksek risk gösteren C-reaktif protein ve fibrinojenin daha fazla olduğunu ve D vitamini supplementasyonu ile normalleştirdiğini bildirmişlerdir (153,154). D vitamininin glukoz homeostazı üzerindeki etkisi pankreas beta hücreleri üzerinden olmaktadır. Ancak halen glukoz intoleransının oluşum mekanizmasının D vitamini eksikliği etkisi ile direkt olarak mı yoksa hipokalsemi üzerinden indirekt olarak mı olduğu kesin belli değildir.

Liu ve arkadaşları erişkinlerde kan şekeri kontrolü ve D vitamini düzeyine ilişkin yaptıkları çalışmalarında D vitamini düzeyindeki düşüklük ile tip 2 DM arasında sabit bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuşlardır (155).

17 yıl süren Finlandiya çalışmasına göre D vitamini düzeyi en yüksek olan grupta tip 2 DM'a yakalanma riski %40 azalmıştır. Çalışmaya katılan 4000'den fazla kişi arasında tip 2 DM tanısı konulan 187 bireyde yaş, cinsiyet ya da mevsime bağlı olmaksızın D vitamini düzeyinin en düşük düzeylerde olduğu belirlenmiştir. Ataştırma eğitim, sigara kullanımı, kilo, tansiyon kontrolü ve egzersiz farklılıklarını göz önüne alarak incelediklerinde, D vitamininin etkisi hafif azalmakla birlikte yine de anlamlı bulunmuştur.

Tüm bunların yanında D vitamini proinsülinin insülin sentezini arttırmaktadır. Yine D vitamini PTH ile ilişkisinden anlaşılacağı üzere PTH da insülin sensitivitesi üzerine etkili olarak yorumlanabilir. İnsülin kullanan tip 2 DM'lu hastaları inceleyen bir metaanalizde hastaların kullandıkları insülin ihtiyacının D vitamini supplementasyonu ile azaldığı belirtilmiştir (156).

4.5. Parathormon

4.5.1. Tanımı ve Klinik Önemi

Parathormon (PTH), biyolojik olarak aktif olan amin (N) terminal ile karboksi (C) terminal bulunduran 84 aminoasitlik bir proteindir. Paratiroid bezleri içerisindeki şef (chief) hücrelerinde üretilip depolanmakta ve serum kalsiyum seviyesinin azalması halinde fizyolojik olarak salgılanmaktadır. Kalsiyum seviyesinin dar limitler arasında tutulmasını sağlayan en önemli hormondur (157).

Parathormon ve aktif fragmanlarının dolaşımında sadece birkaç dakikalık yarı ömrü olup karaciğer ve böbrekler tarafından yıkılır. Bu yıkım süreci sonucunda C terminal fragmanları dolaşıma salınır. Ek olarak hiperkalsemiye yanıt olarak

paratiroid sekretuar granüllerin içinde bulunan proteazlar PTH'ın amino terminal kısmını sindirir ve inaktif C terminal fragmanlarını da salgılar. Bu nedenle dolaşımdaki inaktif C terminal türevleri hem paratiroid hücre sekresyonunun hem de tam uzunluktaki PTH'ın periferal metabolizmasının bir ürünüdür. İmmünolojik aktivitesi olan fakat biyolojik aktivitesi olmayan bu fragmanlar böbrekler tarafından temizlenir ve böbrek yetmezliğinde dolaşımda birikir (158).

Parathormon sekresyonu gece yarısı en yüksek seviyede olmak üzere diurnal bir ritim göstermektedir. Parathormon salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. PTH sekresyonu primer olarak ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Serum PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında ters sigmoidal bir ilişki mevcuttur ve serum kalsiyum seviyesindeki küçük değişiklikler sonrasında PTH sekresyonu artar veya azalır. Bu nedenle hipokalsemiye cevap olarak PTH sekresyonu artmakta ve hiperkalsemi varlığında ise PTH sekresyonu baskılanmaktadır (159).

Serum inorganik fosfat seviyesinden PTH sekresyonu direkt olarak etkilenmemesine rağmen, artışı halinde ekstrasellüler sıvıdan kalsiyum iyonunun ayrılması ile kalsiyum konsantrasyonunda azalmaya neden olarak PTH sekresyonunu artırır. Özellikle D vitamininin PTH sekresyonunu modüle edici etkisi önemlidir. D vitamini metabolitleri ile PTH arasında negatif feed-back olduğu bilinmektedir. Paratiroid bezi hücrelerinde 1,25(OH)₂D reseptörlerinin bulunması, bu metabolitin PTH salgılanmasında önemli bir işlevi olduğunu düşündürmektedir (160).

Serum PTH ölçümü için kullanılan ilk yöntem radioimmunassay'dir. Bu yolla PTH ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmış, ancak son yıllarda klinik uygulama bulmuştur. Bu gecikmede dolaşımdaki PTH'un heterojen tabiatı, uygun spesifik antiserumların kısıtlılığı gibi bazı teknik problemler rol oynamıştır. Ayrıca standart olarak kullanılan PTH preparatlarının cinsi ve saflığı da serum intakt PTH değerlerinin laboratuvarlar arasında farklı bulunmasına neden olur. Dolayısı ile serum intakt PTH düzeyleri her bir assay sistemin normal değerlerine göre değerlendirilmelidir. PTH'ın kanda dolaşan farklı formlarının azalan ve artan PTH sekresyonu sonucu farklı serum PTH düzeylerinin tespit edilmesine yol açtığından bu testlerin tekrar değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya

çıkardı. Sonraki yıllarda intakt 1-84 PTH ölçümü yapan ikinci nesil immünoradyometrik (IRMA) testler kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bazı yayınlarda ise intakt PTH testleri ile normal olarak tanımlanan böbrek yetmezliği hastalarında yeni nesil testlerle tanı koymanın daha da kolaylaştığını ortaya koymaktadır (161). Sadece biyolojik olarak aktif PTH'ı tespit eden üçüncü nesil PTH kitlerinin ortaya çıkması ile bu sorunun önüne geçilmiş oldu. Elde edilen kanıtlar biyoaktif ve intakt PTH testleri ile primer hiperparatiroidizm tanısı koymayı kısmen kolaylaştırmıştır. Böylece immünoradyometrik ve immunochemiluminescent testlerinin kullanılması ile serum PTH ölçümleri daha güvenilir yapılmaya başlanmıştır (162).

4.5.2. Hiperparatiroidi

PTH'nun bir veya birden fazla paratiroid bezinden aşırı salgılanması sonucu ortaya çıkan tabloya hiperparatiroidi denir. Hiperparatiroidi primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi olarak üçe ayrılır.

4.5.2.1. Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi bilinen ve tanımlanan herhangi bir uyarana bağlı olmaksızın paratiroid bezlerinden aşırı PTH üretimi sonrasında ortaya çıkan kalsiyum metabolizması bozukluğudur. Dolaşımdaki PTH ve kalsiyum düzeylerinin yüksekliği ile karakterizedir (163)

Hiperparatiroidizm tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen yaşlı insanlarda daha siktir ve doruk insidansına altıncı dekatta rastlanır. Kadınlarda daha sık görülür ve ileri yaş grubunda kadın/erkek oranı 3/1'dir. Primer hiperparatiroidemi toplumda 3/1000 sıklığında izlenirken postmenopozal kadınlarda 21/1000 sıklığında saptanmaktadır (164). Serum kalsiyum düzeyi ölçümünün giderek daha yaygın kullanıldığı günümüzde herhangi bir belirti, bulgu olmaksızın primer hiperparatiroidizm tanısı alan olguların sayısı artmaktadır.

Primer hiperparatiroidizm nedenleri kesin olarak bilinmemektedir. Ancak iyonize radyasyonla ilişkili olabilir. Akne tedavisinde ışın kullanıldığından beri bu hastalarda hiperparatiroidi sıklığında 2-3 kat, atom bombası mağdurlarında ise 4 kat artış olduğu saptanmıştır. 16 yaş altı çocuklarda herhangi bir nedenle boyun

bölgesine radyoterapi alan hastalarda da görülme sıklığı artmıştır (165). Multiple endokrin neoplazi sendromları (MEN-1, MEN-2) ve radyasyona maruz kalan hastalarda tanımlanan MEN-1 geni (Menin) primer hiperparatiroidizmin genetik nedenleri olarak bilinmektedir. Tirotoksikozla ilişkili olarak verilen radyoaktif tedavinin primer hiperparatiroidizmle ilişkisi yoktur (166).

Primer hiperparatiroidi vakalarının %80-85'inden tek paratiroid adenomu, %10-15'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden paratiroid karsinomu sorumludur (167).

Primer hiperparatiroidizmli hastaların %70-80'inde hiçbir belirti ve bulgu olmadan tesadüfi olarak tespit edilen hiperkalsemi sonrası tanı alır. Belirti ve klinik bulgular genellikle kronik hiperkalsemiden ziyade artan PTH ile ilgilidir (168). Semptomatik hastaların %20-30'unda nefrolitiazis yaygın bir belirtidir. Aşikâr iskelet hastalığı nadirdir ancak kırığa neden olan osteoporoz görülme sıklığı artmıştır. Klinik olarak belirgin nöromusküler hastalık bulguları nadirdir, ancak proksimal kas güçsüzlüğü, şiddetli kemik hastalığı (osteitis fibroza cystica) ile birlikte görülebilir. Psikiyatrik bozukluklardan depresyon, demans, konfüzyon ve sersemlik hissine neden olabilir. Hiperparatiroidizm hipertansiyon, diyabet, gastrointestinal ülserasyon, gut, kilo artışı ve hiperlipidemiye de neden olabilir (169).

Anamnez ve fizik muayene primer hiperparatiroidizmin tanısını koymada yeterli olmamakla beraber, hastalıkla ilgili faydalı bilgiler verebilir. Hiperparatiroidizm tanısı böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda dolaşımdaki kalsiyum ve PTH düzeylerinin aynı anda arttığının gösterilmesi ile konur. Eğer serum proteinlerinde anormallik saptanırsa hiperkalseminin varlığından emin olmak için iyonize kalsiyumun ölçülmesi gerekebilir. Devamlı veya aralıklı hiperkalsemi hemen her zaman tespit edilir. Hiperkalsiüri hiperparatiroidizmde beklenen bir bulgudur. Serum fosfor düzeyi normalin alt sınırındadır. Fosfor düzeyi hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin düşük olarak bulunur. Serum alkalen fosfataz değeri yüksek olabilir. Kemik yapımını (kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin) ve kemik yıkımını (idrarda pridinolin, deoksidridonilin ve tip I kollajen N-telopeptidi) gösteren spesifik göstergeler aşikâr kemik bulgusu olmadan yüksek bulunabilir.

PTH'nun böbrek asit-baz metabolizmasına etkisi ile serum klorür düzeyinde hafif artış ve serum bikarbonat düzeyinde azalma saptanabilir (158).

Hiperparatiroidizm tanısı konulduktan sonra hastalar son organ komplikasyonları açısından araştırılmalıdır. Böbrek taşlarının araştırılması için renal ultrasonografi veya spiral bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. İskelet hastalığını saptamak için, tercihen dual enerji x-ray absorptometri (DEXA) kullanılarak omurga, kalça ve el bileğinde kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılmalıdır. Hiperparatiroid miyopati elektromiyografi ile tespit edilebilir (170).

Semptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda paratiroid cerrahisi tercih edilecek tedavi biçimidir. Ancak asemptomatik, son organ hasarına yönelik bulguları olmayan hastaların cerrahi tedavisi sonuçları itibari ile tartışmalıdır. Bu alanda devam eden belirsizlik nedeniyle bir grup 2008 yılında üçüncü uluslararası asemptomatik hiperparatiroidi çalıştayında en son 2002 yılında bir konferansta ortaya konan paratiroidektomi kılavuzlarını tekrar gözden geçirerek paratiroidektomi endikasyonları ve bu hastaların takip şekli için önerilerde bulunmuşlardır (171).

Primer hiperparatiroidi ayırıcı tanısında öncelikli olarak dışlanması gereken diğer bir hastalık familyal hipokalsiürik hiperkalsemidir. Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) otozomal dominant kalıtım gösteren orta derecede hiperkalsemi ve hipokalsiüri ile seyreden bir hastalıktır. FHH'de primer bozukluk paratiroid dokusu ve renal tübülüslerde kalsiyum reseptör hassasiyet kusurudur. FHH'de hafif hiperkalsemi varlığına eşlik eden vitamin D eksikliğine bağlı olarak PTH konsantrasyonu uyumsuz olarak normal veya hafif yüksek olabilir. FHH'nin primer hiperparatiroiden ayırımı için kalsiyum ve kreatinin klirenslerinin oranı kullanılır. Bu oran FHH'de 0,01'in altında bulunurken, primer hiperparatiroidi'de genellikle 0,02'inin üzerinde bulunur (172).

4.5.2.2. Sekonder Hiperparatiroidi

Serum kalsiyumunun dengesi için paratiroid bezler dışında gerekli olan homeostatik mekanizmalardan bir veya birkaçının bozulması sonucu ortaya çıkan klinik durumdur. Serum kalsiyumunun düşmesine bağlı olarak kalsiyum sensitif reseptörlerin uyarılması sonrası fizyolojik olarak PTH sekresyon artışına bağlı

saptanan hiperparatiroidemi durumudur. Normal şartlarda sekonder hiperparatiroidizm geçici bir durumdur. Sağlıklı insanlarla yapılan çalışmalarla %1-2 sıklığında sekonder hiperparatiroidi görüldüğü ve çok sıklıkla nedeninin düşük oral kalsiyum alımı ve vitamin D eksikliği olduğu saptanmıştır (173).

Sekonder hiperparatiroidi tanısı klinik hikâye ve muayene, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, PTH, 25-OH vitamin D ve total alkalin fosfataz düzeyinin ölçümü ile konulabilir. Vitamin D eksikliği ve kronik böbrek yetmezliği sekonder hiperparatiroidinin en önemli iki nedeni olmakla birlikte ayrıntılı ayırıcı tanı yapılmalıdır (169). Tablo 6’da sekonder hiperparatiroidi nedenleri gösterilmiştir (17).

Tablo 6. Sekonder Hiperparatiroidi Nedenleri

<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal nedenler<ul style="list-style-type: none">• Yetersiz besin alımı<ul style="list-style-type: none">- İntolerans- Kısıtlı diyet• Malabsorpsiyon<ul style="list-style-type: none">- Çölyak hastalığı- Pankreas hastalığı- İnflamatuvar barsak hastalığı- Kistik fibroz- Gastrik by-pass cerrahisi- Kortikosteroid tedavisi- Yaşlılık• Vitamin D ilişkili nedenler<ul style="list-style-type: none">• Güneş ışığından yoksunluk<ul style="list-style-type: none">- Kuzey yarımkürede koyu renkli cilt rengine sahip olmak- Kültürel etkiler ve giyim tarzı• Kısıtlı diyet<ul style="list-style-type: none">- Sıkı vegan ve vejeteryenlik• Karaciğer ve biliyer hastalıklar<ul style="list-style-type: none">- Malabsorpsiyon, 25- hidroksilaz eksikliği• Antikonvülzan tedavi• Vitamin D bağımlılığı, dirençli rikets ve osteomalazi• Böbrek<ul style="list-style-type: none">• Kronik böbrek hastalığı<ul style="list-style-type: none">- Hiperfosfatemi- 1 α- hidroksilaz eksikliği- 1.25- dihidroksivitamin D eksikliği- Parathormon yıkım klirensinin azalması	<ul style="list-style-type: none">• Hücrel ve dokuyla ilişkili nedenler<ul style="list-style-type: none">• Kemik<ul style="list-style-type: none">- Büyüme• Genetik<ul style="list-style-type: none">• Psödohiperparatiroidizm<ul style="list-style-type: none">- parathormon rezistansı• Aç kemik sendromu• Bisfosfonat tedavisi• Laktasyon ve post laktasyon• Metastatik prostat kanseri• Kalsiyum kaybı<ul style="list-style-type: none">• Böbrek<ul style="list-style-type: none">- Diüretik- Artmış natriürez- İdiyopatik hiperkalsiüri• Yumuşak doku<ul style="list-style-type: none">- Rabdomiyoliz- Akut pankreatit- Sepsis- Yanık
--	--

4.5.3. D Vitamini, Kalsiyum ve Paratiroid Hormon İlişkisi

D vitamini kalsiyum homeostazında önemlidir. Birinci olarak intestinal kalsiyum emilimi için gerekli olan kalsiyum taşıyıcı protein sentezini arttırmaktadır. İkinci olarak distal renal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu stimüle etmektedir. Üçüncü olarak da osteoklastları uyararak kalsiyumun kemikten salınımına neden olmaktadır.

PTH kemik ve böbrekler üzerine direkt olarak, gastrointestinal traktus üzerine indirekt olarak etki gösterir. PTH'un kemik üzerine indirekt etkisi de söz konusudur; renal 1α -hidroksilaz aktivitesini arttırarak 25(OH)D'yi 1,25(OH)2D'ye dönüştürmek sureti ile kemikten kalsiyumun salınımını artırır. D vitamini üzerinden intestinal kalsiyum emilimini de stimüle eder (174). Sağlıklı bireylerde intravenöz PTH infüzyonu kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır (175).

4.5.4. PTH Salıverilişinin Kontrolü

PTH, insan paratiroid bezinde depo edilmez; sentezlenir ve salıverilir. PTH salıverilişi, plazma iyonize kalsiyum düzeyi ile ilişkili bir negatif feedback mekanizması ile kontrol edilmektedir. Plazmada iyonize kalsiyum düzeyi düşüncü PTH salıverilişi artar; plazmada iyonize kalsiyum düzeyi yükselince PTH salıverilişi azalır. Plazma fosfat düzeyinde değişiklik, PTH salıverilişi üzerine herhangi bir etkiye sahip değildir. Yüksek konsantrasyonda 1,25 dihidroksikolekalsiferol, PTH sentez ve salıverilişini bastırabilir. Hipofiz ve hipotalamusun, PTH salıverilişi üzerine etkisi yoktur (176).

4.5.5. Paratiroid hormonun etkileri

4.5.5.1. PTH'ın kemikler üzerine etkisi

Kemikler üzerinde hem anabolik hem de katabolik etkiler üretir. Bunlar erken ve geç fazlar olarak ayrılabilir. Erken fazda kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonu ile ekstrasellüler sıvılarda dengelenmesine, geç fazda ise kemiklerde lizozomal enzimler gibi enzimlerin sentezinin arttırılarak reabsorpsiyona ve kemiğin tekrar modellenmesini geliştirmeye yardımcı olur. Osteoblastlar PTH ile doğrudan ilişkili primer kemik hücreleri iken, osteoclastlar PTH reseptörlerinden yoksun gibidirler. PTH osteoblastları inhibe eder ve osteoclast aracılı kemik

resorbsiyonunu stimüle eder. Alkalın fosfataz ve idrar hidroksiprolininin (kemik matriksin yıkımını gösteren bir göstergedir) artımına neden olur. Primer hiperparatiroidide alkalın fosfataz ve idrar hidroksiprolinindeki değişimler kemik hastalığının göstergeleridirler (177).

4.5.5.2. PTH'ın böbrekler üzerine etkisi

PTH ve Ca^{2+} reseptörlerinin dağılımı distal nefronda üst üste binmiştir. Bu durum [Ca^{2+}] ekstraselülerin, Ca^{2+} reseptörleri üzerinden doğrudan, PTH plazma konsantrasyonlarının modülasyonu ile dolaylı olarak, kalsiyum homeostazının renal komponentini etkilemesine yol açar. PTH için intrasellüler medyatör siklik adenosin monofosfattır (cAMP).

PTH böbreklerde;

a- Böbreklerde PTH'ın major fizyolojik etkisi, Ca^{2+} reabsorbsiyonunu çoğaltmaktır. Bunu Henle kulpu asendan kolunda transepitelyal voltaj gradyanını arttırarak, Ca^{2+} passif transfüzyonu yolu ile, distal tübülüsün granüler kısmında Ca^{2+} kanallarının hücre yüzeyine ulaşımını sağlayıp lümendeki Ca^{2+} geçişini sağlayarak ve toplayıcı tübüllerde Na^{+} / Ca^{2+} değişimini çoğaltarak yapmaktadır. PTH nun böbreklerde reabsorbsiyonu arttırıcı etkisine rağmen, aşırı PTH salgısı idrar Ca^{2+} miktarını, oluşan hiperkalsemi nedeniyle fazla miktarda olan glomerular filtrasyon yükü yüzünden arttırmaktadır.

b- Fosfat sekresyonunu arttırır. PTH proksimal ve distal tübülüsleri etkileyerek Na^{+} bağımlı fosfat transportunu inhibe eder.

c- Bikarbonat klerensini arttırır; idarın alkalileşmesi proksimal tübülüsde bikarbonat reabsorbsiyonunun azalmasına sebep olur.

d- Serbest su klerensini arttırır, üriner akımı arttırır. Proksimal tübülüsde Na^{+} reabsorbsiyonunun inhibisyonu, distal tübülüsde Na^{+} yükünün artmasına neden olur. Bu noktada Na^{+} reabsorbsiyonu suya oranla daha fazladır, bu nedenle daha fazla serbest su idrara geçer.

e- Vitamin D 1α hidroksilaz aktivitesini arttırır (178).

4.5.5.3. PTH'n bağırsaklar üzerine etkisi

PTH un, Ca²⁺ un barsaklardan doğrudan emilimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Etkisini böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ (vitD₃) sentezini regüle ederek indirekt yoldan gösterir. D vitamini sentezini arttırarak kalsiyum emilimini arttırır (179).

4.5.6. Kalsiyum Homeostazi ve Hipokalsemi

Vücuttaki kalsiyumun %99'u kemiklerde hidroksiapatit kristalleri şeklinde depo edilirken daha az bir kısmı mobilize edilebilir kalsiyum tuzları şeklinde bulunur. Normal serum protein konsantrasyonunda total kalsiyumun yaklaşık %50'si iyonize halde bulunurken, biyolojik olarak aktif form, %8-10'u organik ve inorganik asitlere %40'ı ise albümin ve daha az oranda globülinlere bağlı olarak dolaşımında bulunur. Kalsiyum homeostazi kompleks bir geri besleme mekanizması ile kontrol edilir. Bu mekanizma temel olarak kalsiyum seviyelerinin düşmesi ile aktive olur ve PTH ve vitamin D üzerinden yürütülür. Ancak kalsiyum seviyesini düşürecek potent bir hormon bu homeostaz mekanizmasında yer almaz. Kalsitonin ise hafif ve geçici bir hipokalsemi etkisine sahiptir (180).

Hipokalsemi tüm yaş gruplarında görülebilir. İnfant ve çocukluk dönemlerinde genetik nedenler ön plandayken kazanılmış nedenler daha ileri yaşlarda ortaya çıkar (181).

Vitamin D eksikliği toplumda sık görülen bir hipokalsemi nedenidir. Yapılan araştırmalara göre dünya genelinde bir milyardan fazla insanda vitamin D eksikliği bulunmaktadır (132). Vitamin D eksikliğinin hipokalseminin yanında kardiyovasküler hastalıklar ve immun disfonksiyon açısından da risk faktörü olduğu gösterilmiştir (182). Erken bulguları hafif hipokalsemi ve hafif alkalemi fosfataz (ALP) yüksekliğidir. Klinikte hem kompensatuar mekanizma hem de üzerindeki inhibisyonun kalkması neticesinde PTH seviyelerinde yükselme görülür (132).

Vitamin D, PTH ile beraber kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynar. Direk olarak intestinal sistemden kalsiyum ve fosfor emiliminden sorumludur. D vitamini eksikliğinde sekonder hiperparatiroidi meydana gelir ki bu durum artmış kemik rezorpsiyonu, bozulmuş kemik mineralizasyonu ve hipofosfatemi ile sonuçlanır (181). Vitamin D kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri yanında

adaptif immunité, hücre proliferasyonu, insülin sekresyonu, doğal immünite ve hücre farklılaşması gibi birçok yolda düzenleyici olarak rol oynar.

PTH direk olarak kemik ve böbrek üzerine etkileriyle serum kalsiyum seviyesini yükseltir. İndirek olarak ise vitamin D sentezini uyararak intestinal sistem üzerinden kalsiyum emilimini artırır. Serum kalsiyumunu PTH ve vitamin D sinerjistik etki ile yükseltirler. PTH kemik üzerine etkisini kemik rezorpsiyonundan sorumlu olan osteoklastlar üzerinden gösterir. PTH osteoklastları aktive eden; osteoblast ve osteositler üzerinden ekspresyonu artırılan nükleer faktör kapp B ligand (RANKL)'ı uyarır. RANKL uyarımı PTH dışında interlekin (IL) 1 β , IL-6 ve tumor necrosis factor (TNF) α gibi pro-inflamatuar sitokinler üzerinden de olmaktadır (183). Sonuç olarak kemik iliği kök hücreleri osteoklastlara farklılaşır ve osteolizis gerçekleşerek osteositlerden kristal olmayan tuzların mobilizasyonu sağlanır. PTH kalsiyum metabolizması kadar fosfor metabolizması üzerine de etkilidir. Direk kemik rezorpsiyonunu artırır, indirek olarak da vitamin D düzeyini artırarak serum fosfor düzeyini yükseltirken direk renal etki ile de fosfor emilimini baskılar. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasına olan etkisi dışında 2013 yılında yayınlanan bir meta-analizde artmış serum PTH düzeyi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) ve mortalitenin ilişkili olduğu bunda da kalp kası üzerinde yer alan PTH reseptörlerinin hipertrofik etkisinin rol oynadığı belirtilmiştir (184).

PTH sentez ve sekresyonu ise serum iyonize kalsiyum (iCa) düzeyi ile regüle edilir. iCa bu etkisini direk olarak paratiroid hücreleri yüzeyinde bulunan calcium-sensing receptor (CaSRs) ile etkileşerek oluşturur. CaSRs dolaşımdaki en küçük kalsiyum konsantrasyonu değişimine duyarlı plasma membranına yerleşmiş G protein ile eşlenik bir reseptördür (185). RANKL gibi CaSRs da pro-inflamatuar sitokinleri ligand olarak kullanır. Dolayısıyla ile yanık, pankreatit, sepsis gibi inflammatuar durumlarda dolaşıma salınan sitokinler bir taraftan RANKL üzerinden kemik rezorpsiyonunu artırırken diğer taraftan da CaSR üzerinden PTH salınımını baskırlar. Total etki ise serum kalsiyum düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışırken atılan idrar kalsiyumunda artış şeklindedir. Bu faktörlerin yanında serum magnezyum yüksekliği de CaSRs üzerinden PTH salınımını baskırlar. Hipomagnezemi ise hem PTH salınımını baskırlarken hem de hedef dokularda PTH direnci yaratarak hipokalsemiye neden olur (186).

5. MATERYAL VE METOD

5.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırmaya 1 Haziran 2017 ve 30 Kasım 2017 tarihleri arasında Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve prediyabet olduğu saptanmış 15-87 yaş arası 100 hasta alınmıştır.

Çalışmamızda 76 hasta BAG ve 24 hasta BGT olmak üzere toplam 100 prediyabet hasta saptanmıştır. Çalışmaya başlama zamanı ramazan ayına denk gelmesi ve BAG tespit edilenlerin bir kısmının OGTT yapmak istemediklerinden dolayı sadece 35 hastaya OGTT yapılabilmiş ve bu 35 hastanın 24 ünde BGT tespit edilmiştir.

5.2. Araştırma Evreni

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 300 yatak kapasiteli bir üniversite hastanesidir. 3 adet iç hastalıkları ve 1 adet nefroloji polikliniği vardır. İç hastalıkları anabilim dalına ait 30 yatak kapasiteli bir de yataklı servis vardır. Hastalar, polikliniğe kendi rızaları ile başvuran, diğer bölümlerden konsülte edilen veya kontrole çağırılmış kişilerden oluşmaktadır.

5.3. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

Çalışmanın yapıldığı tarihlerde iç hastalıkları polikliniğine başvuran 45 yaşından büyük obez/kilolu olanlar, dislipidemisi olan bireyler, insülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları olan bireyler, hipertansif bireyler (KB >140/90 mmHg), anemnezlerinde ailede DM öyküsü olanlar, daha önce GDM tanısı alan veya 4 kg ve üzeri ağırlıkta bebek doğurmuş olanlar, poliüri, polidipsi, polifaji gibi

diyabet semptomları olanlar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamıştır.

5.4. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

Oral antidiyabetik, insülin, tirod hormon tedavisi alanlar, aktif karaciğer hastalığı olanlar, serum kreatinin erkekler için >1,5 mg/dl, kadınlar için >1,4 mg/dl olanlar ve malignte tanılı kişiler çalışmaya alınmamıştır.

5.5. Araştırmanın Değişkenleri

5.5.1. Bağımlı Değişkenler

- Boy
- Kilo
- VKİ (vücut kütle indeksi)
- Açlık plazma kan şekeri
- OGTT 1. Saat plazma glukozu
- OGTT 2. Saat plazma glukozu
- Plazma insülin düzeyi
- HOMA_IR değeri
- Plazma HbA1c düzeyi
- Plazma PTH düzeyi
- Plazma Vitamin D düzeyi (25(OH)D2)
- Plazma kalsiyum düzeyi
- Plazma fosfor düzeyi
- ALT düzeyi
- AST düzeyi
- Üre düzeyi
- Kreatinin düzeyi
- WBC düzeyi

- Hb düzeyi
- HCT düzeyi
- MCV düzeyi
- PLT düzeyi
- HDL düzeyi
- LDL düzeyi
- Trigliserid düzeyi
- Kolesterol düzeyi
- VKİ grupları
- Vitamin D grupları
- İnsülin direnci varlığı
- Bozulmuş açlık glukozu (BAG)
- Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

5.5.2. Bağımsız Değişkenler

- Cinsiyet
- Yaş
- Yaş grupları
- VKİ
- VKİ grupları
- Vitamin D grupları
- İnsülin direnci varlığı
- İnsülin düzeyi
- HOMA_IR değeri
- HabA1c değeri
- PTH düzeyi
- Plazma vitamin D düzeyi (25(OH)D2)
- Plazma kalsiyum düzeyi
- Plazma fosfor düzeyi

5.6. Araştırmada Kullanılan Araç Gereçler

Microsoft Excell (2007) programı ile veri tabanı oluşturulmuş ve hasta bilgileri veri tabanına işlenmiştir. Daha sonra değerlendirme ve analiz için veri tabanı SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programına aktarılmıştır.

5.7. Araştırmanın Uygulama Şekli

Bu çalışmada insülin direnci HOMA yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. 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

Tetkikler en az 8 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Hastalara 75 gr 300 ml lik glukozlu hazır çözelti içirilip 1. ve 2. saat kan şekeri tetkikleri istendi.

Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak ABX Pentra cihazı ile bakıldı.

Serum AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, Glukoz, HbA1C, Na, K, LDL, HDL, Kolesterol, Trigliserid düzeyleri, Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi.

Serum 25-Hidroksivitamin D (25(OH)D), Parathormon, düzeyleri Beckman Coulter Dx 120 analiz cihazı ile tayin edildi.

5.8. Etik Kurul İzni

Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01/03/2017 tarihli toplantısında müzakere edilip etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiş (Karar No: 06); Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 01/03/2017 tarihli, 80576354-050-99/55 sayılı yazısı ile bildirilmiştir.

5.9. Veri Girişi ve Verilerin Düzenlenmesi

Araştırma verileri, -'da Microsoft Excell (2007) programına araştırmacı tarafından girilmiş, veri kontrolü yapılmış, daha sonra değerlendirme ve analiz için SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programına aktarılmıştır.

18,5-24,9 kg/m² arasında ise normal kilolu, 25-29,9 kg/m² arasında ise fazla kilolu, 30 kg/m² üzerinde ise obez

25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi olarak belirlenmiştir (132).

5.10. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler

İstatiksel analiz SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SD), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu Tablo 7'de sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Tablo 7. Korelasyon Katsayısına G6re İlişki Durumu (187)

Korelasyon Katsayısı	İlişki Durumu
0,00-0,24	Zayıf ilişki
0,25-0,49	Orta ilişki
0,50-0,74	Güçlü ilişki
0,75-1,00	Çok güçlü ilişki



6. BULGULAR

Çalışmaya katılan 100 kişiden 27'si (%27,0) erkek iken, 73'ü (%73,0) kadındır. Katılımcıların yaş ortalaması 50,5±14,9'dur (Ortanca yaş: 52, minimum 18, maksimum 87). Yaş gruplarına ayırdığımızda 17 kişinin (%17,0) 18-35 yaş, 29 kişinin (%29,0) 36-49 yaş, 35 kişinin (%35,0) 50-64 yaş ve 19 kişinin (%19,0) 65 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür. Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre boy, kilo ve VKİ dağılımı tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Boy, Kilo ve VKİ Dağılımı

Cinsiyet ve Yaş Grupları		Boy	Kilo	VKİ
Erkek (n=27)	Ortalama±SS	170,3±7,2	80,7±13,7	27,7±3,4
	Ortanca (min.-maks.)	170 (156-187)	79 (60-120)	27,0 (22,6-37,0)
Kadın (n=73)	Ortalama±SS	158,1±7,5	76,0±14,5	30,5±6,0
	Ortanca (min.-maks.)	158 (141-178)	75 (45-118)	29,9 (18,7-47,3)
p*		<0,001	0,144	0,023
18-35 Yaş Arası (n=17)	Ortalama±SS	164,5±9,7	75,9±17,0	28,1±6,7
	Ortanca (min.-maks.)	165 (150-180)	74 (45-105)	27,3 (18,7-43,2)
36-49 Yaş Arası (n=29)	Ortalama±SS	161,5±7,8	76,3±13,9	29,4±5,9
	Ortanca (min.-maks.)	162 (146-175)	72 (48-118)	29,3 (20,2-47,3)
50-64 Yaş Arası (n=35)	Ortalama±SS	162,9±8,6	80,2±14,3	30,2±4,4
	Ortanca (min.-maks.)	163 (145-187)	78 (60-120)	29,7 (22,6-39,8)
65 ve Üzeri Yaş (n=19)	Ortalama±SS	155,9±9,8	74,6±13,0	30,8±5,9
	Ortanca (min.-maks.)	156 (141-172)	75 (49-95)	29,0 (24,1-44,6)
p**		0,064	0,604	0,402
Toplam (n=100)	Ortalama±SS	161,4±9,1	77,3±14,4	29,7±5,6
	Ortanca (min.-maks.)	160 (141-187)	76 (45-120)	29,2 (18,7-47,3)

VKİ: vücut kütle indeksi, n: vaka sayısı, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, p: Anlamlılık değeri, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Testi

Tablo 9’da katılımcıların cinsiyete göre dağıtılmış laboratuvar parametrelerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre; PTH (p=0,044) ve PLT (p=0,024) kadınlarda erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Buna karşın; erkeklerde de vitamin D (p=0,001), ALT (p<0,001), üre (p=0,016), kreatinin (p<0,001), Hb (p<0,001), htc (p<0,001) değerleri anlamlı şekilde kadınlardan daha yüksek ölçülmüştür.

Tablo 9. Katılımcıların Cinsiyete Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Cins	Kadın		Erkek		p*
	Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)	Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)	
AKŞ	105,2±8,8	104 (82-125)	106,9±7,3	105 (93-125)	0,476
OGTT 1.s	167,9±40,4	164 (105-244)	190,6±38,8	186 (139-252)	0,173
OGTT 2.s	149,0±31,8	149 (88-199)	134,1±48,1	150 (40-178)	0,717
İnsülin	10,5±5,5	9,3 (1,4-26,4)	9,5±7,4	6,9 (2,2-30,0)	0,077
HOMA_IR	2,8±1,5	2,5 (0,3-7,7)	2,5±1,9	1,7 (0,6-7,7)	0,120
HbA1c	5,1±0,8	5,2(0,4-6,5)	5,3±0,7	5,2 (4,4-8,3)	0,354
PTH	67,1±44,1	60,4(22,1-362,6)	53,2±22,5	51,7 (22,5-117,4)	0,044
Vitamin D	14,9±7,8	13,8(5,1-53,4)	18,5±5,8	17,5 (9,1-37,9)	0,001
Ca	9,4±0,4	9,4 (8,6-10,3)	9,4±0,4	9,4 (8,6-10,3)	0,572
P	3,4±0,4	3,4 (1,9-4,2)	3,4±0,7	3,2 (2,1-5,0)	0,463
ALT	20,8±12,3	18 (6-94)	32,5±21,5	26 (13-120)	<0,001
AST	18,7±6,1	17 (6-48)	22,9±11,5	20 (11-61)	0,103
Üre	31,1±11,2	29 (12-72)	36,4±10,0	34 (19-56)	0,016
Kreatinin	0,7±0,1	0,7 (0,4-1,2)	0,9±0,1	0,9 (0,5-1,3)	<0,001
WBC	6,8±1,7	6,6 (3,7-13,8)	7,3±2,3	6,7 (4,1-14,1)	0,616
Hb	13,3±1,5	13,6 (7,9-17,3)	15,4±1,4	15,2 (12,7-19,0)	<0,001
HCT	40,1±3,9	40 (26,9-49,3)	45,9±4,6	45,5 (37,6-57,7)	<0,001
MCV	84,7±6,6	85 (66-101)	85,7±6,5	86 (63-94)	0,373
PLT	276,1±70,8	274 (51-455)	241,±57,8	243 (122-340)	0,024
HDL	47,0±12,8	45 (21-86)	46,1±14,2	43 (30-86)	0,384
LDL	122,9±33,9	125,8 (32,4-191,2)	124,7±46,6	128,2 (14,4-233,6)	0,935
TG	138,5±74,5	118 (43-376)	127,1±52,0	120 (68-275)	0,852
Kolesterol	197,4±37,3	200 (112-267)	199,9±46,3	196 (115-309)	0,978

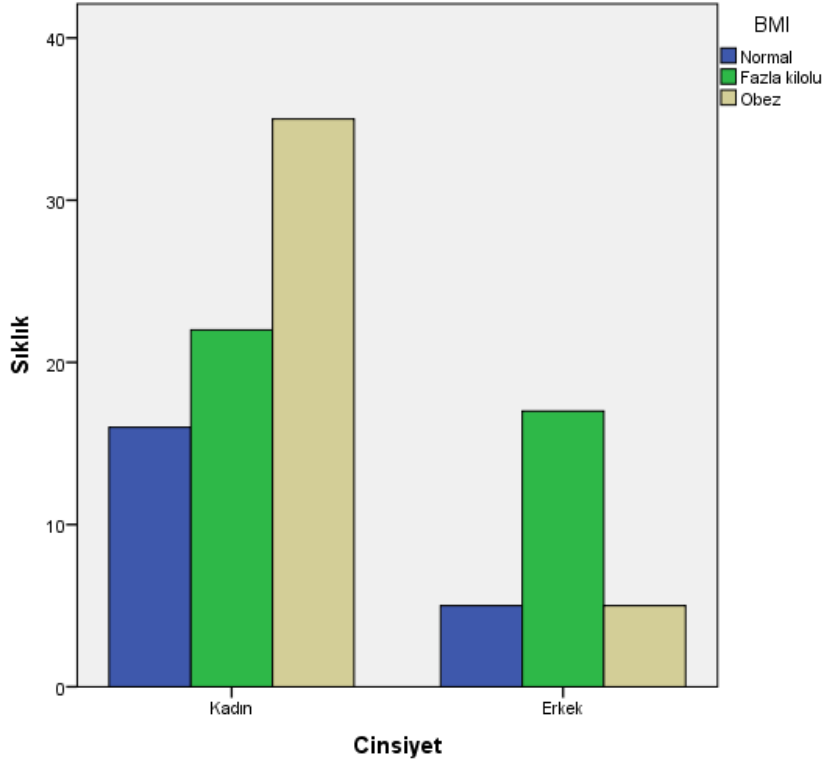
Ort.: ortalama, SS: standart sapma, AKŞ: açlık kan şekeri, OGTT: oral glukoz tolerans testi, Ca: kalsiyum, P: fosfor, TG: trigliserid, *Mann Whitney U Testi anlamlılık değeri

Tablo 10, şekil 5, 6 ve 7’de hastaların cinsiyet durumuna göre VKİ, vitamin D grupları ve insülin direnci varlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre; kadınlarda obez sıklığı (%47,9) daha fazlayken, erkeklerin %63,0’ı fazla kilolu kategorisindedir. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlıdır (p=0,007). Kadınların %84,9’unda vitamin D eksikliği, %9,6’sında vitamin D yetmezliği varken %5,5’inde vitamin D normaldir. Erkeklerin ise %77,8’inde vitamin D eksikliği, %18,5’inde vitamin D yetmezliği varken, %3,7’sinde vitamin D düzeyleri normal sınırlardadır (p=0,459). İnsülin direnci ise kadınlarda %45,2 sıklıkta, erkeklerde ise %33,3 sıklıkta görülmüştür. İki cins arasında insülin direnci varlığı açısından anlamlı fark yoktur (p=0,401).

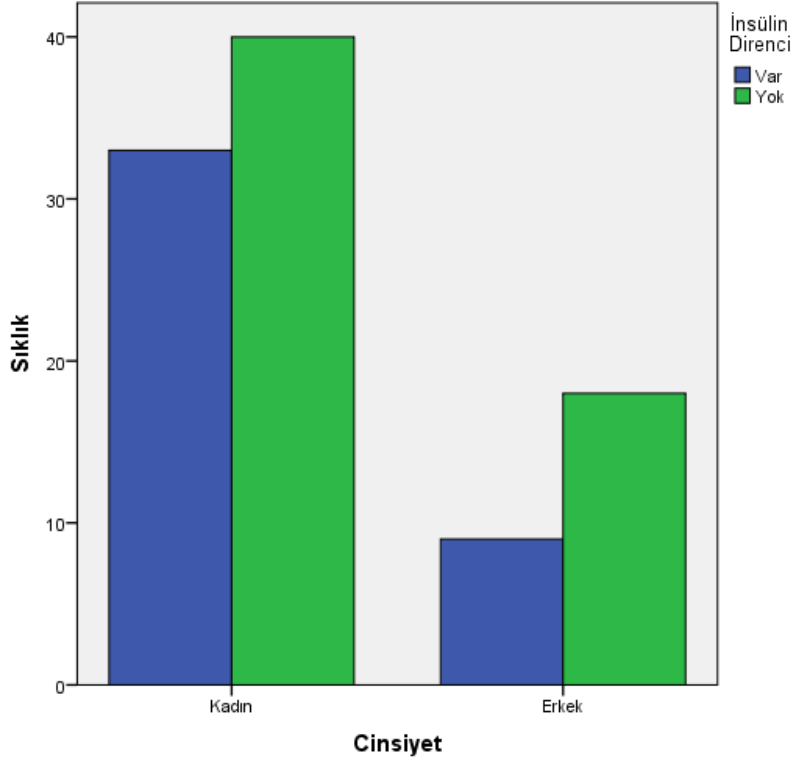
Tablo 10. Hastaların Cinsiyet Durumuna Göre VKİ, Vitamin D ve İnsülin Direnci Gruplarının Dağılımı

	Kadın		Erkek		Toplam		p
	Sıklık	%	Sıklık	%	Sıklık	%	
VKİ Grupları							0,007*
Normal	16	21,9	5	18,5	21	21,0	
Fazla kilolu	22	30,1	17	63,0	39	39,0	
Obez	35	47,9	5	18,5	40	40,0	
Vitamin D Grupları							0,459*
Eksiklik	62	84,9	21	77,8	83	83,0	
Yetmezlik	7	9,6	5	18,5	12	12,0	
Normal	4	5,5	1	3,7	5	5,0	
İnsülin Direnci							0,401**
Var	33	45,2	9	33,3	42	42,0	
Yok	40	54,8	18	66,7	58	58,0	

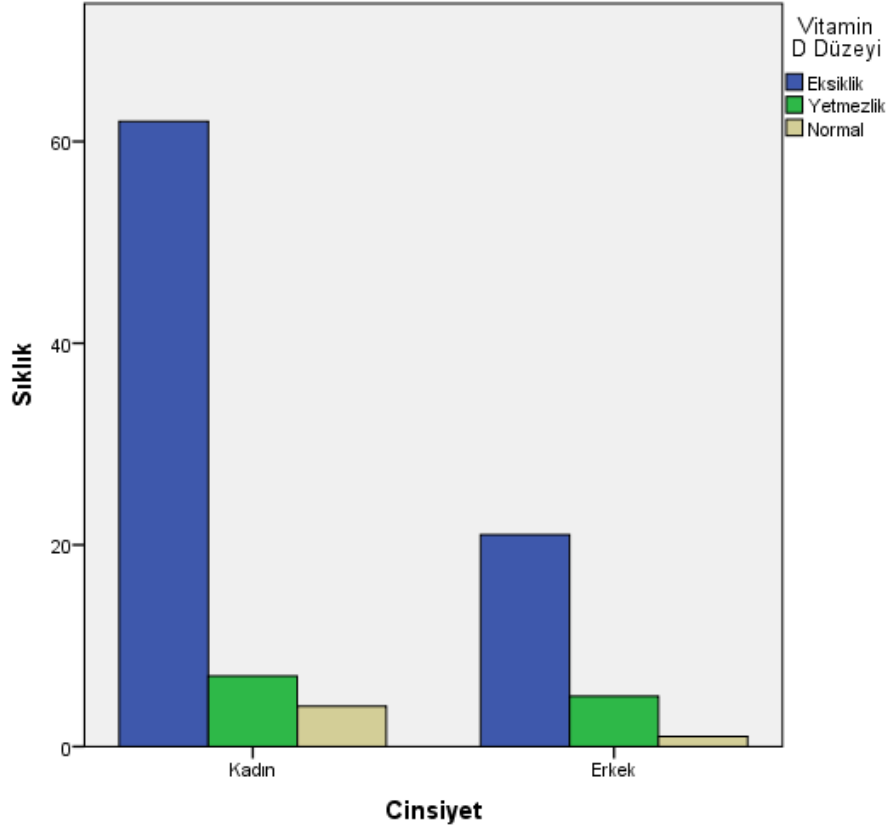
VKİ: vücut kütle indeksi, %: sütun yüzdesi, *Pearson ki-kare, **Yates düzeltilmiş ki-kare



Şekil 5. Katılımcıların Cinsiyete Göre VKİ Gruplarının Dağılımı



Şekil 6. Katılımcıların Cinsiyete Göre İnsülin Direnci Gruplarının Dağılımı



Şekil 7. Katılımcıların Cinsiyete Göre Vitamin D Gruplarının Dağılımı

Tablo 11’de vitamin D gruplarının bazı parametrelere göre karşılaştırılması verilmiştir. Vitamin D eksikliği olan grupta ortalama yaş $49,4 \pm 15,8$, VKİ $29,7 \pm 5,7$, AKŞ $105,6 \pm 8,5$, insülin $10,6 \pm 6,2$, HOMA_IR $2,8 \pm 1,7$, HbA1c $5,1 \pm 0,8$, PTH $66,0 \pm 42,1$, Ca $9,4 \pm 0,4$ ve P $3,4 \pm 0,5$ ’dir. Vitamin D yetmezliği olan grupta ortalama yaş $55,7 \pm 8,4$, VKİ $30,2 \pm 5,4$, AKŞ $106,3 \pm 9,3$, insülin $8,7 \pm 5,0$, HOMA_IR $2,3 \pm 1,4$, HbA1c $5,3 \pm 0,4$, PTH $47,8 \pm 13,0$, Ca $9,6 \pm 0,4$ ve P $3,4 \pm 0,4$ ’dür. Vitamin D değerleri normal olan grupta ise ortalama yaş $55,4 \pm 8,9$, VKİ $29,3 \pm 3,7$, AKŞ $105,6 \pm 4,6$, insülin $7,7 \pm 3,6$, HOMA_IR $2,0 \pm 0,9$, HbA1c $5,2 \pm 0,4$, PTH $55,8 \pm 39,1$, Ca $9,1 \pm 9,8$ ve P $3,6 \pm 0,3$ ’dür. Vitamin D grupları arasında hiçbir değişken açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 11. Vitamin D Gruplarının Bazı Parametrelerinin Karşılaştırılması

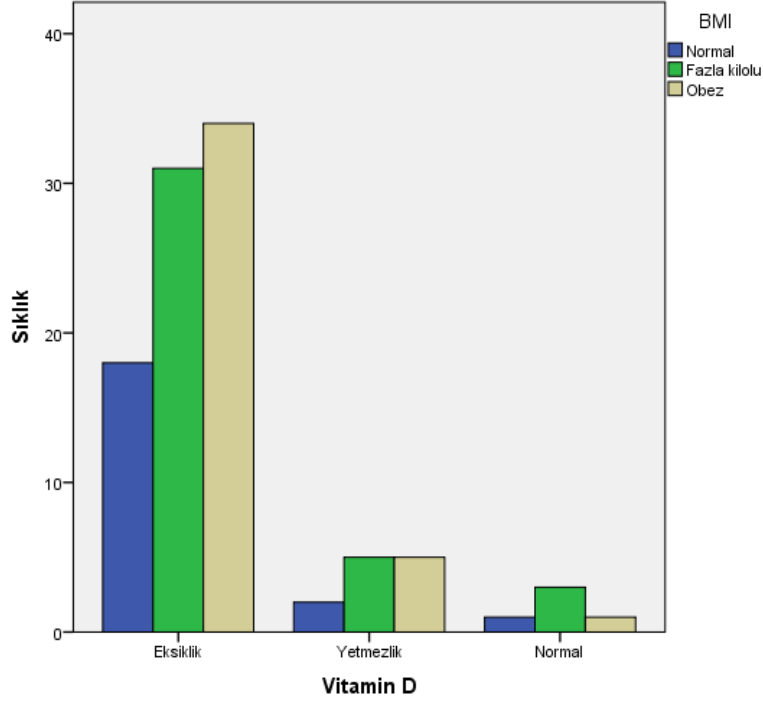
	Eksiklik (n=83)			Yetmezlik (n=12)			Normal (n=5)			p
	Ort. ±SS	Ortanca	Min Maks	Ort. ±SS	Ortanca	Min Maks	Ort. ±SS	Ortanca	Min Maks	
Yaş	49,4 ±15,8	48	17- 87	55,7 ±8,4	56	36- 67	55,4 ±8,9	53	45- 69	0,183
VKİ	29,7 ±5,7	29,3	18,7- 47,3	30,2 ±5,4	28,7	22,6- 37,6	29,3 ±3,7	29,0	25,0- 35,2	0,946
AKŞ	105,6 ±8,5	104	82- 125	106,3 ±9,3	104	95- 125	105,6 ±4,6	105	101- 113	0,988
İnsülin	10,6 ±6,2	9,5	1,4- 30,0	8,7 ±5,0	6,8	3,9- 19,6	7,7 ±3,6	6,9	4,1- 13,3	0,404
HOMA _IR	2,8 ±1,7	2,5	0,3- 7,7	2,3 ±1,4	1,9	1,0- 5,0	2,0 ±0,9	1,7	1,1- 3,4	0,440
HbA1c	5,1 ±0,8	5,2	0,4- 8,3	5,3 ±0,4	5,3	4,7- 5,9	5,2 ±0,4	5,4	4,7- 5,5	0,567
PTH	66,0 ±42,1	58,8	22,5- 362,6	47,8 ±13,0	51,8	22,1- 64,4	55,8 ±39,1	43,6	29,3- 124,4	0,063
Ca	9,4 ±0,4	9,4	8,6- 10,3	9,6 ±0,4	9,6	8,9- 10,3	9,3 ±0,3	9,3	9,1- 9,8	0,228
P	3,4 ±0,5	3,4	1,9- 5,01	3,4 ±0,4	3,5	2,5- 3,9	3,6 ±0,3	3,6	3,1- 3,9	0,692

Vitamin D eksikliği olanların %21,7'si normal kilolu, %37,3'ü fazla kilolu ve %41,0'ı obez iken; %45,8'inde insülin direnci vardır. Vitamin D yetmezliği olanların %16,7'si normal kilolu, %41,7'si fazla kilolu ve %41,7'si obez iken; %25,0'ında insülin direnci vardır. Vitamin D değeri normal olanların ise %20,0'ı normal kilolu, %60,0'ı fazla kilolu ve %20,0'ı obez iken; %20,0'ında insülin direnci vardır. Vitamin D eksiklik derecesi arttıkça insülin direnci görülme sıklığı artmasına rağmen gruplar arasındaki fark anlamlı değildir (p=0,234). Vitamin D grupları arasında VKİ açısından da anlamlı fark yoktur (p=0,861) (tablo 12, şekil 8, 9).

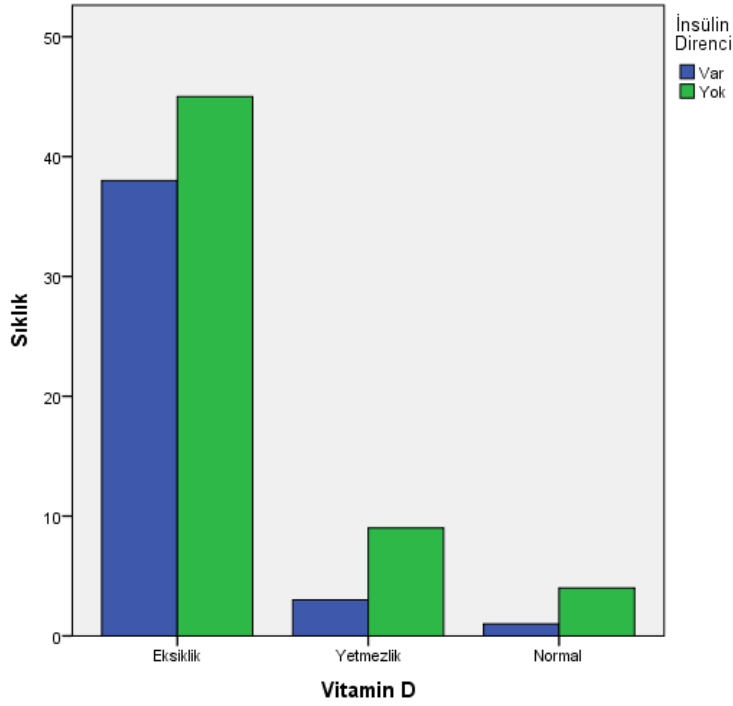
Tablo 12. Vitamin D Grupları İle VKİ Grupları ve İnsülin Direnci Varlığının Karşılaştırılması

	Vitamin D grup			p*
	Eksiklik Sıklık (%)	Yetmezlik Sıklık (%)	Normal Sıklık (%)	
VKİ grup				
Normal	18 (21,7)	2 (16,7)	1 (20,0)	0,861
Fazla kilolu	31 (37,3)	5 (41,7)	3 (60,0)	
Obez	34 (41,0)	5 (41,7)	1 (20,0)	
İnsülin Direnci				
Var	38 (45,8)	3 (25,0)	1 (20,0)	0,234
Yok	45 (54,2)	9 (75,0)	4 (80,0)	

VKİ: body mass index, %: sütun yüzdesi, *Pearson ki-kare testi anlamlılık düzeyi



Şekil 8. Katılımcıların Vitamin D Gruplarına Göre VKİ Gruplarının Dağılımı



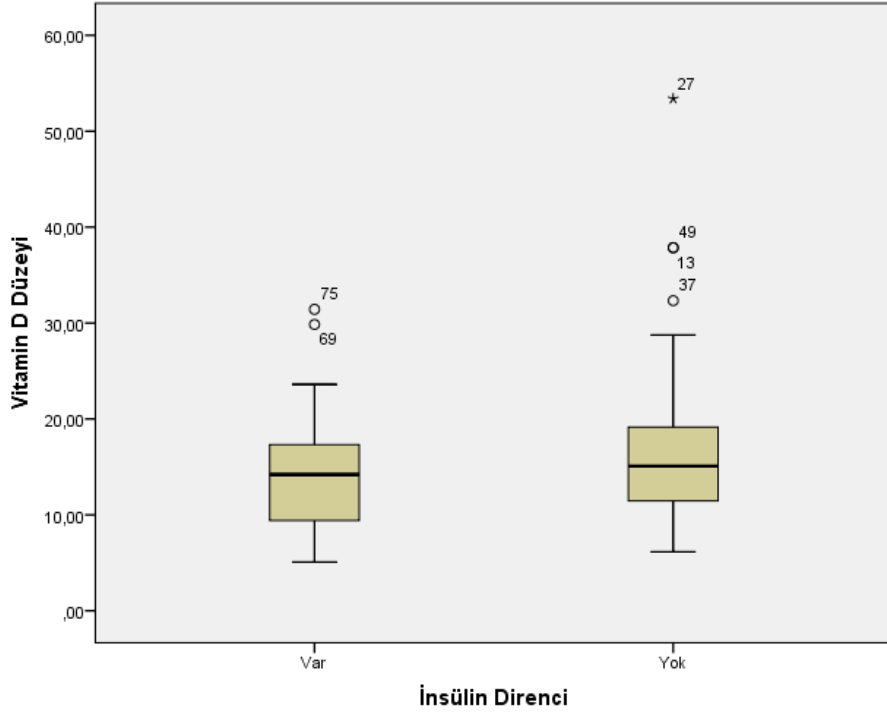
Şekil 9. Katılımcıların Vitamin D Gruplarına Göre İnsülin Direnci Dağılımı

İnsülin direnci olanlarda ortalama vitamin D düzeyi $14,3 \pm 5,6$ ng /ml iken (ortanca 14,2, minimum 5,1, maksimum 31,4), insülin direnci olmayanlarda $17,1 \pm 8,4$ (ortanca 15,1, minimum 6,2, maksimum 53,4) ng/ml'dir. İnsülin direnci olup olmama arasında vitamin D düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,104$) (tablo 13, şekil 10).

Tablo 13. İnsülin Direnci Varlığına Göre Vitamin D Değerlerinin Değerlendirilmesi

İnsülin Direnci	n	Vitamin D			
		Ortalama \pm SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Var	42	$14,3 \pm 5,6$	14,2	5,1	31,4
Yok	58	$17,1 \pm 8,4$	15,1	6,2	53,4
Toplam	100	$15,9 \pm 7,4$	14,6	5,1	53,4

n: vaka sayısı, SS: standart sapma, Mann Whitney U $p=0,104$



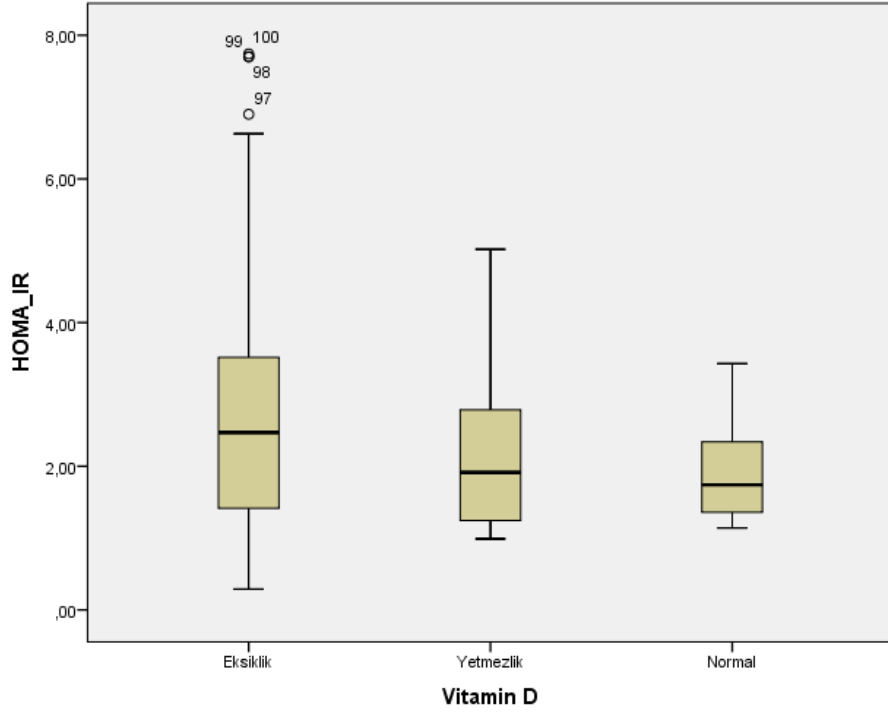
Şekil 10. Katılımcıların İnsülin Direnci Varlığına Göre Vitamin D Düzeyleri

Tablo 14 ve şekil 11’de katılımcıların vitamin D gruplarına göre HOMA_IR düzeylerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Vitamin D eksikliği olanlarda ortalama HOMA_IR değeri $2,8 \pm 1,7$ (ortanca 2,5, minimum 0,3, maksimum 7,7), vitamin D yetmezliği olanlarda $2,3 \pm 1,4$ (ortanca 1,9, minimum 1,0, maksimum 5,0) ve vitamin D düzeyi normal olanlarda ise $2,0 \pm 0,9$ (ortanca 1,7, minimum 1,1, maksimum 3,4) ’dir. Vitamin D düzeyi düşüğe kademeli olarak HOMA_IR değeri yükselmektedir. Ancak aradaki fark anlamlı değildir ($p=0,440$).

Tablo 14. Vitamin D Gruplarına Göre HOMA_IR Değerlerinin Değerlendirilmesi

Vitamin D Grubu	n	HOMA_IR			
		Ortalama \pm SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Eksiklik	83	$2,8 \pm 1,7$	2,5	0,3	7,7
Yetmezlik	12	$2,3 \pm 1,4$	1,9	1,0	5,0
Normal	5	$2,0 \pm 0,9$	1,7	1,1	3,4
Toplam	100	$2,7 \pm 1,6$	2,4	0,3	7,7

n: vaka sayısı, SS: standart sapma, Kruskal Wallis U $p=0,440$



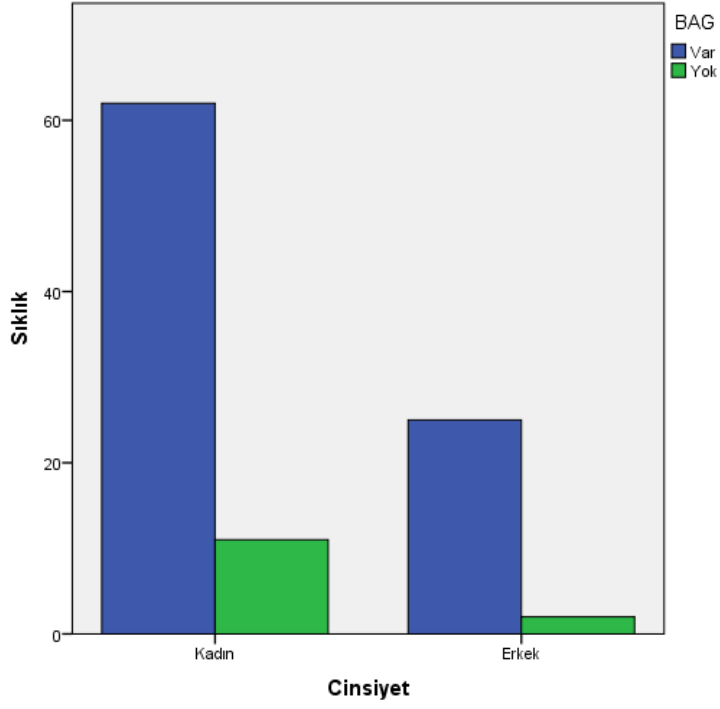
Şekil 11. Katılımcıların Vitamin D Gruplarına Göre HOMA_IR Düzeyleri

Tablo 15’de katılımcıların bazı özelliklerine göre bozulmuş açlık glukozu varlığı incelenmiştir. BAG sıklığı kadınlarda %84,9, erkeklerde %92,6’dır ($p=0,258$). 18-35 yaş bireylerin %100,0’ında, 36-49 yaşın %86,2’sinde, 50-64 yaşın %82,9’unda ve 65 yaş ve üzeri grubun %84,2’sinde BAG vardır. VKİ grupları açısından bakıldığında BAG varlığı normal kilo için %95,2, fazla kilolularda %87,2 ve obez grupta %82,5’dir ($p=0,372$). İnsülin direnci olanlarda %97,6 sıklıkta BAG görülürken, olmayanlarda sıklık %79,3’tür ($p=0,007$). Vitamin D gruplarına ait BAG görülme sıklıkları tablo 15’de verilmiştir. Şekil 12’de cinsiyete göre BAG varlığının dağılımı, şekil 13’de ise BAG varlığına göre insülin direnci varlığının dağılımı verilmiştir.

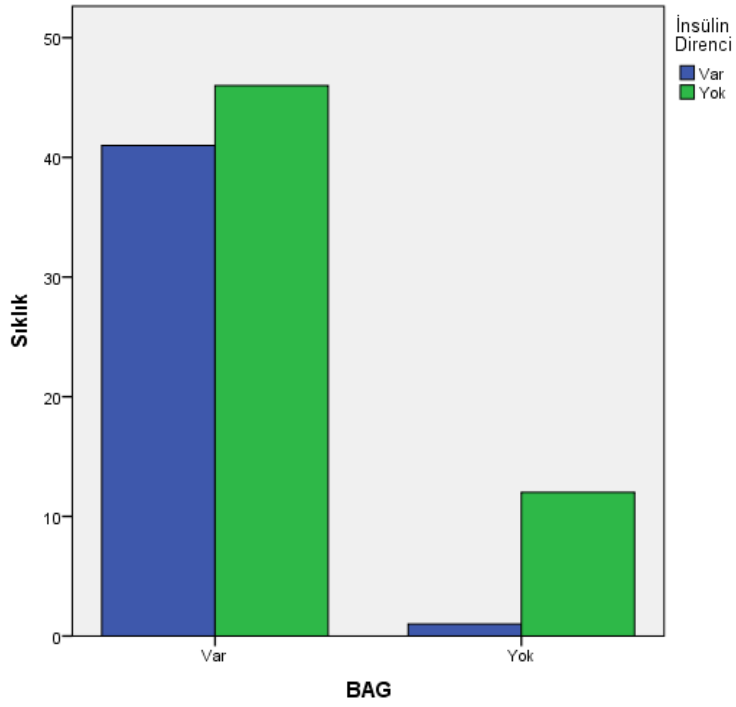
Tablo 15. Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre BAG Varlığının Karşılaştırılması

	BAG				p
	Var		Yok		
	Sıklık	%	Sıklık	%	
Cinsiyet					
Kadın	62	84,9	11	15,1	0,258
Erkek	25	92,6	2	7,4	
Yaş Grupları					
18-35 yaş	17	100,0	0	0,0	-
36-49 yaş	25	86,2	4	13,8	
50-64 yaş	29	82,9	6	17,1	
65 yaş ve üzeri	16	84,2	3	15,8	
VKİ grup					
Normal	20	95,2	1	4,8	0,372
Fazla kilolu	34	87,2	5	12,8	
Obez	33	82,5	7	17,5	
İnsülin Direnci					
Var*	41	97,6	1	2,4	0,007
Yok	46	79,3	12	20,7	
Vitamin D Grubu					
Eksiklik	73	88,0	10	12,0	-
Yetmezlik	9	75,0	3	25,0	
Normal	5	100,0	0	0,0	
Toplam	87	87,0	13	13,0	-

BAG: bozulmuş açlık glukozu, *insülin direnci olanlarda olmayanlara göre OR=10,7 kat daha fazla BAG görülmüştür. (%95 GA: 1,3-85,9)



Şekil 12. Cinsiyete Göre BAG Varlığının Dağılımı



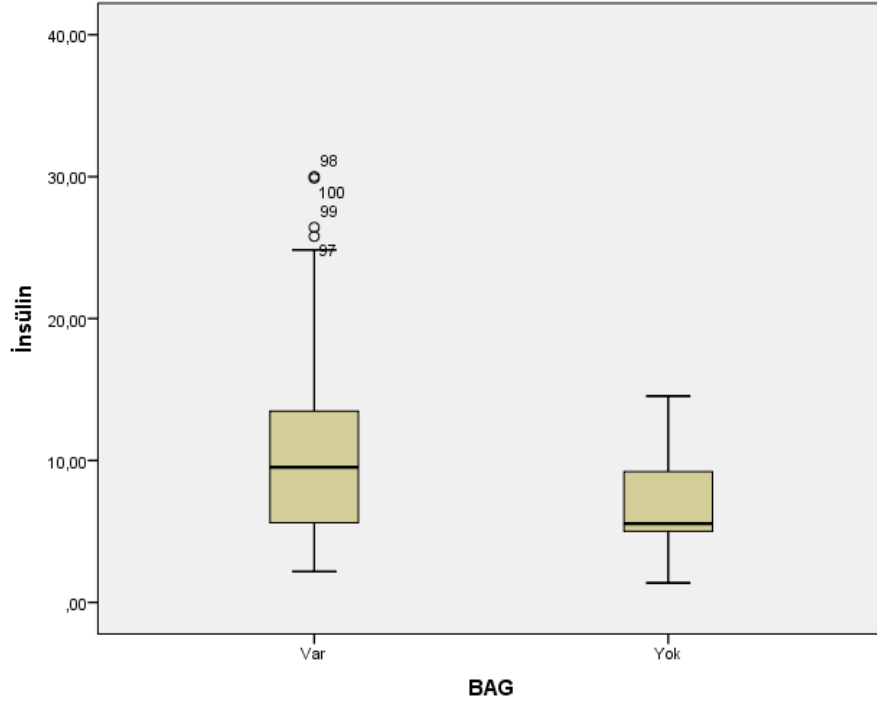
Şekil 13. BAG Varlığına Göre İnsülin Direnci Dağılımı

Tablo 16’da katılımcıların BAG varlığına göre bazı laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir. Buna göre; BAG gruplarının insülin ve HOMA_IR değerleri birbirinden anlamlı düzeyde farklıdır. BAG pozitif olanlarda insülin ortalama değeri $10,8\pm 6,2$ iken, BAG negatiflerde $6,9\pm 3,6$ ’dir ($p=0,031$). BAG pozitif olanlarda HOMA_IR ortalama değeri $2,9\pm 1,7$ iken, BAG negatiflerde $1,6\pm 0,8$ ’dir ($p=0,002$). Diğer kriterler açısından anlamlı fark yoktur. Şekil 14’de BAG varlığına göre insülin düzeylerinin, şekil 15’de ise BAG varlığına göre HOMA_IR düzeylerinin dağılımı verilmiştir.

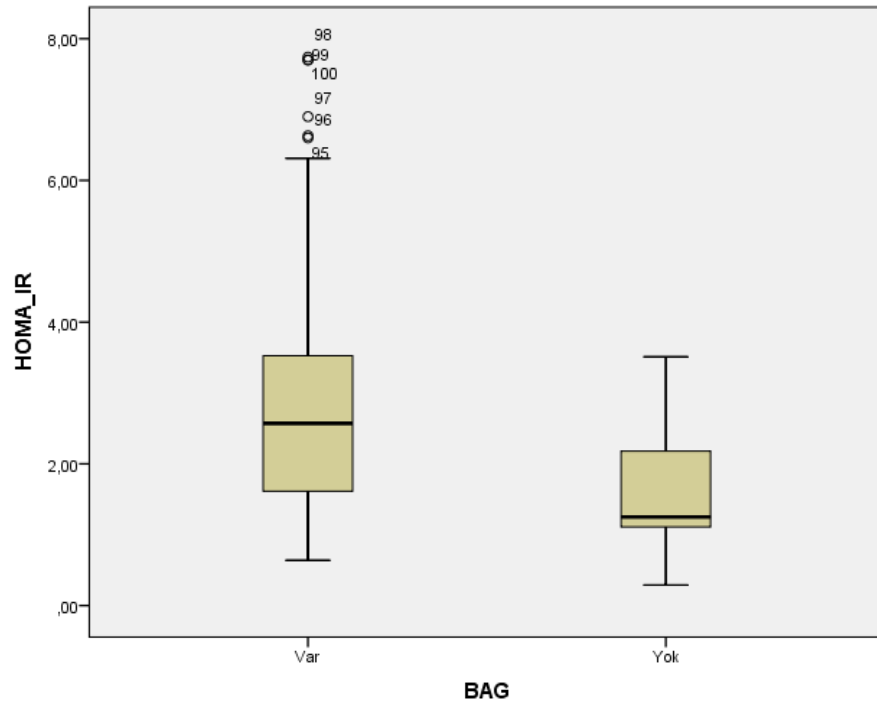
Tablo 16. Katılımcıların BAG Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

BAG	Var		Yok		p*
	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş	49,6±15,5	50 (18-87)	56,4±9,2	57 (43-69)	0,081
VKİ	29,7±5,9	29,0 (18,7-47,3)	30,1±3,1	30,5 (24,3-35,6)	0,378
İnsülin	10,8±6,2	9,5 (2,2-30,0)	6,9±3,6	5,5 (1,4-14,5)	0,031
HOMA_IR	2,9±1,7	2,6 (0,6-7,7)	1,6±0,8	1,3 (0,3-3,5)	0,002
HbA1c	5,1±0,9	5,2 (0,4-8,3)	5,3±0,3	5,3 (4,7-5,9)	0,358
PTH	64,3±42,0	57,7 (22,1-362,6)	56,8±20,0	53,5 (28,4-104,1)	0,686
Vitamin D	16,0±7,7	14,7 (5,1-53,4)	15,2±5,7	14,6 (7,8-27,2)	0,838
Ca	9,4±0,4	9,4 (8,6-10,3)	9,2±0,3	9,3 (8,7-9,7)	0,094
P	3,4±0,5	3,4 (1,9-5,0)	3,3±0,5	3,3 (2,1-4,2)	0,608

BAG: bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: vücut kitle indeksi, Ca: kalsiyum, *Mann Whitney U Testi



Şekil 14. BAG Varlığına Göre İnsülin Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 15. BAG Varlığına Göre HOMA_IR Düzeylerinin Dağılımı

Tablo 17’de katılımcıların bazı özelliklerine göre bozulmuş glukoz toleransı varlığı incelenmiştir. BGT sıklığı kadınlarda %70,4, erkeklerde %71,4’dür (p=0,956). 18-35 yaş bireylerin %0,0’ında, 36-49 yaşın %87,5’inde, 50-64 yaşın %62,5’inde ve 65 yaş ve üzeri grubun %87,5’inde BGT vardır. VKİ grupları açısından bakıldığında BGT varlığı normal kilo için %66,7, fazla kilolularda %69,2 ve obez grupta %72,2’dir (p=0,972). İnsülin direnci olanlarda %66,7 sıklıkta BAG görülürken, olmayanlarda sıklık %72,0’dır (p=0,538). Vitamin D gruplarına ait BGT görülme sıklıkları tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre BGT Varlığının Karşılaştırılması

	BGT				p
	Var		Yok		
	Sıklık	%	Sıklık	%	
Cinsiyet					
Kadın	19	70,4	8	29,6	0,956*
Erkek	5	71,4	2	28,6	
Yaş Grupları					
18-35 yaş	0	0,0	2	100,0	-
36-49 yaş	7	87,5	1	12,5	
50-64 yaş	10	62,5	6	37,5	
65 yaş ve üzeri	7	87,5	1	12,5	
VKİ grup					
Normal	2	66,7	1	33,3	0,972**
Fazla kilolu	9	69,2	4	30,8	
Obez	13	72,2	5	27,8	
İnsülin Direnci					
Var*	6	66,7	3	33,3	0,538*
Yok	18	72,0	7	28,0	
Vitamin D Grubu					
Eksiklik	19	73,1	7	26,9	-
Yetmezlik	5	71,4	2	28,6	
Normal	0	0,0	1	100,0	
Toplam	24	70,6	10	29,4	-

BGT: bozulmuş glukoz toleransı, *Fisher’s exact test, **Pearson ki-kare testi

Tablo 18’de katılımcıların BGT varlığına göre bazı laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir. Buna göre; BGT pozitif grubun ortalama yaşı 56,8±11,4, VKİ’si 30,9±4,6, insülini 8,1±4,0, HOMA_IR değeri 2,0±1,1, HbA1c değeri 5,5±0,7, PTH değeri 54,2±20,7, Vitamin D değeri 15,5±5,9, Ca değeri 9,4±0,3 ve P değeri 3,4±0,5’dir. BGT negatif grubun ortalama yaşı 50,4±15,2, VKİ’si 32,9±6,2, insülini 9,9±4,9, HOMA_IR değeri 2,5±1,3, HbA1c değeri 5,2±0,6, PTH değeri 59,1±21,3, Vitamin D değeri 19,9±13,4, Ca değeri 9,4±0,4 ve P değeri 3,6±0,4’dür. Hiçbir kriter açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 18. Katılımcıların BGT Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

BGT	Var		Yok		p*
	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş	56,8±11,4	56 (37-83)	50,4±15,2	55,5 (18-69)	0,438
VKİ	30,9±4,6	30,9 (23,0-42,2)	32,9±6,2	32,6 (24,2-43,2)	0,345
İnsülin	8,1±4,0	7,5 (1,4-16,7)	9,9±4,9	8,5 (4,8-19,6)	0,385
HOMA_IR	2,0±1,1	1,9 (0,3-4,5)	2,5±1,3	2,1 (1,2-5,0)	0,249
HbA1c	5,5±0,7	5,4 (4,7-8,3)	5,2±0,6	5,2 (4,2-6,1)	0,149
PTH	54,2±20,7	52,3 (22,5-104,1)	59,1±21,3	62,2 (22,1-92,4)	0,461
Vitamin D	15,5±5,9	14,6 (7,8-29,9)	19,9±13,4	18,6 (6,5-53,4)	0,406
Ca	9,4±0,4	9,5 (8,7-10,2)	9,4±0,4	9,4 (8,9-10,3)	0,470
P	3,4±0,5	3,4 (2,2-4,4)	3,6±0,4	3,5 (2,9-4,1)	0,395

VKİ: vücut kitle indeksi, PTH: paratiroid hormon, Ca: kalsiyum, P: fosfor, ort.: ortalama, SS:standart sapma, *Mann Whitney U Testi

Tablo 19’da BAG ve BGT pozitif olanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması verimiştir. Buna göre; BAG pozitif olanlarda BGT pozitif olanlara göre AKŞ, insülin ve HOMA_IR anlamlı derecede yüksek iken, BGT pozitiflerde ise BAG pozitif olanlara göre yaş anlamlı şekilde daha yüksektir. VKİ, HbA1c, PTH, vitamin D, Ca, P, HDL, LDL, TG, kolesterol, ALT ve AST açısından fark yoktur.

Tablo 19. BAG ve BGT Pozitif Olanların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması*

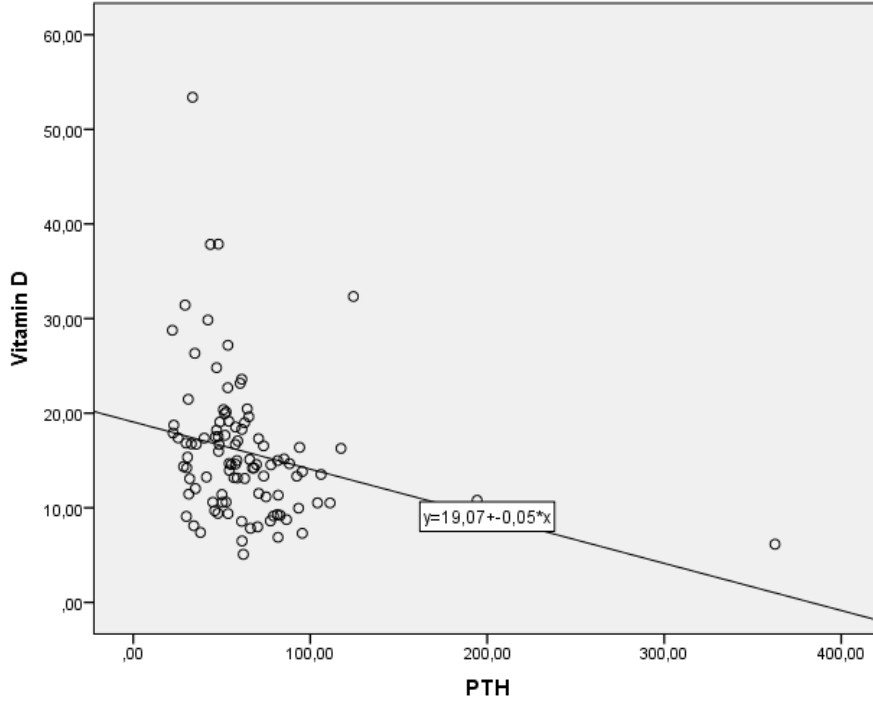
	BAG		BGT		p**
	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş	49,6±15,5	50 (18-87)	56,8±11,4	56 (37-83)	0,048
VKİ	29,7±5,9	29,0 (18,7-47,3)	30,9±4,6	30,9 (23,0-42,2)	0,257
AKŞ	107,7±6,8	105 (100-125)	99,8±10,9	99 (82-125)	<0,001
İnsülin	10,8±6,2	9,5 (2,2-30,0)	8,1±4,0	7,5 (1,4-16,7)	0,029
HOMA_IR	2,9±1,7	2,6 (0,6-7,7)	2,0±1,1	1,9 (0,3-4,5)	0,003
HbA1c	5,1±0,9	5,2 (0,4-8,3)	5,5±0,7	5,4 (4,7-8,3)	0,142
PTH	64,3±42,0	57,7 (22,1-362,6)	54,2±20,7	52,3 (22,5-104,1)	0,538
Vitamin D	16,0±7,7	14,7 (5,1-53,4)	15,5±5,9	14,6 (7,8-29,9)	0,857
Ca	9,4±0,4	9,4 (8,6-10,3)	9,4±0,4	9,5 (8,7-10,2)	0,200
P	3,4±0,5	3,4 (1,9-5,0)	3,4±0,5	3,4 (2,2-4,4)	0,693
HDL	46,9±13,2	45 (21-86)	46,5±12,9	42 (22-73)	0,767
LDL	126,5±37,1	128,4 (14,4-233,6)	122,2±36,0	128,4 (32,4-186, 4)	0,071
Trigliserid	133,1±65,6	118 (43-329)	150,3±82,2	125,5 (57-376)	0,523
Kolesterol	200,9±38,3	203 (119-309)	198,7±44,0	201 (112-286)	0,122
ALT	23,7±15,2	20 (6-120)	27,6±25,8	20 (11-120)	0,940
AST	19,8±7,9	18 (6-61)	20,6±10,7	16,5 (11-54)	0,757

Tablo 20’de insülin direnci, vitamin D ve PTH arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Vitamin D düzeyi ile PTH arasında orta derece negatif yönlü korelasyon bulunmuştur ($r = -0,361$; $p < 0,001$). HOMA_IR ve PTH arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktur (tablo 20, şekil 16, 17).

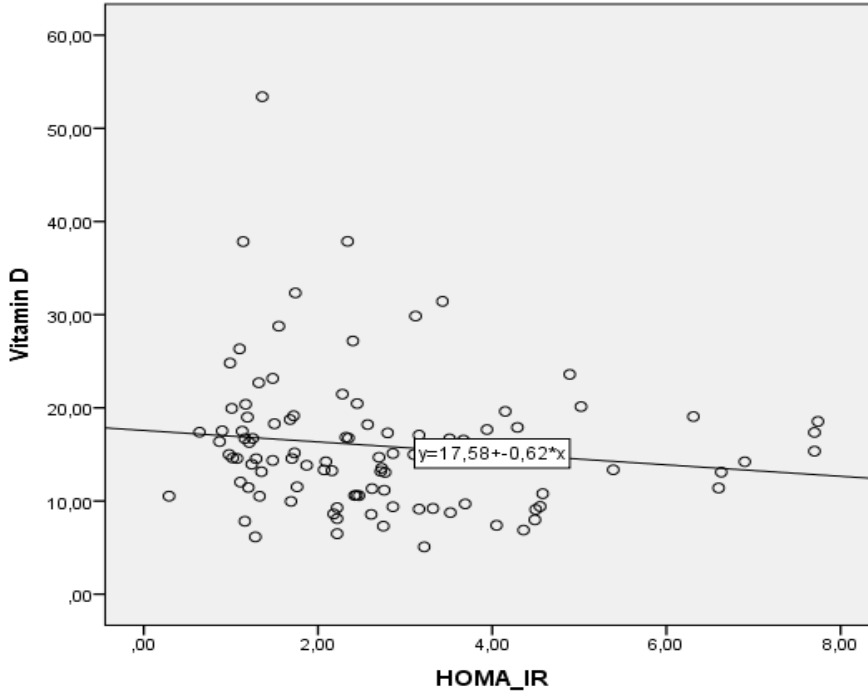
Tablo 20. İnsülin Direnci, Vitamin D ve PTH Arasındaki Korelasyon İlişkisinin İncelenmesi

		HOMA_IR	Vitamin D	PTH
HOMA_IR	r	1,000	-0,179	-0,010
	p	-	0,075	0,920
Vitamin D	r	-0,179	1,000	-0,361
	p	0,075	-	0,000
PTH	r	-0,010	-0,361	1,000
	p	0,920	0,000	-

r: Spearman korelasyon katsayısı, p: anlamlılık değeri, n: vaka sayısı



Şekil 16. PTH İle Vitamin D Arasındaki Korelasyon Grafiği



Şekil 17. HOMA_IR İle Vitamin D Arasındaki Korelasyon Grafiği

Tablo 21’de hastaların cinsiyet, yaş, VKİ, insülin direnci varlığı ve bazı laboratuvar değerlerinin BAG ve BGT varlığına etkisini değerlendirmek üzere yapılan lojistik regresyon analizi sonucu verilmiştir. Daha önce yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu belirlenen cinsiyet, yaş, VKİ, insülin direnci varlığı, PTH, vitamin D, Ca ve fosfor plazma değerleri bağımsız değişkenler olarak, BAG ve BGT varlığı ise bağımlı değişken olarak analize dâhil edilmiştir. Buna göre BAG, insülin direnci varlığı ve Ca düzeyinden anlamlı şekilde etkilenirken ($p<0,05$), BGT’yi anlamlı şekilde etkileyen bir değişken bulunamamıştır. İnsülin direnci olanlarda olmayanlara göre 25,20 kat ($p=0,011$) daha sık BAG görülmektedir. Ca değerindeki 1 birim artış ise BAG riskini 12,5 kat ($1/0,08$) azaltmaktadır ($p=0,024$).

Tablo 21. Hastaların Cinsiyet, Yaş, VKİ, İnsülin Direnci Varlığı ve Bazı Laboratuvar Değerlerinin BAG ve BGT Varlığına Etkisini Değerlendirmek Üzere Yapılan Lojistik Regresyon Analizi Sonucu

	BAG			BGT		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Cinsiyet	0,22	0,03-1,49	0,120	2,14	0,22-20,79	0,511
Yaş	1,05	0,99-1,11	0,137	0,92	0,83-1,02	0,113
VKİ	1,03	0,90-1,17	0,712	1,01	0,84-1,21	0,935
İnsülin Direnci	25,20	2,07-306,22	0,011	1,29	0,14-12,12	0,825
PTH	0,96	0,93-1,00	0,080	1,08	1,0-1,16	0,061
Vitamin D	0,96	0,88-1,05	0,387	1,21	0,99-1,48	0,064
Ca	0,08	0,01-0,73	0,024	2,35	0,08-73,24	0,627
P	0,56	0,12-2,71	0,474	9,73	0,56-169,42	0,119

BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: vücut kütle indeksi, PTH: paratiroid hormon, Ca: kalsiyum, P: fosfor, OR: odds ratio, GA: güven aralığı, p: anlamlılık düzeyi

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya katılan 100 kişinin %27'si erkek iken, %73'ü kadındır. Katılımcıların yaş ortalaması 50,5'tir. VKİ indekslerine göre; kadınların %30,1'i fazla kilolu, %47,9'u obezdir. Erkeklerin ise %63,0'ı fazla kilolu, %18,5'i obezdir. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlıdır. PTH ve PLT kadınlarda erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Buna karşın; erkeklerde de vitamin D, ALT, üre, kreatinin, Hb, htc değerleri anlamlı şekilde daha yüksek ölçülmüştür. İnsülin direnci ise kadınlarda %45,2, erkeklerde ise %33,3 sıklıkta görülmüştür. İki cins arasında insülin direnci varlığı açısından anlamlı fark yoktur. AKŞ, OGTT 1. ve 2. saat kan glukozu, insülin, HOMA_IR, HbA1c, Ca, P, AST, WBC, HDL, LDL, TG ve total kolesterol açısından ise cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktur.

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran kişilerle 2014 yılında yapılan bir çalışmada; açlık plazma glukoz seviyesi >100 mg/dl olanların %19,8'i kadın iken, %28,6'sı erkektir. Cinsiyetler arasında da anlamlı fark bulunmuştur (16). AKŞ için bizim çalışmada cinsiyet gruplarının açlık plazma glukoz değerleri direkt olarak karşılaştırılırken, bu çalışmada 100 mg/dl kesim noktasına göre karşılaştırma yapılmıştır. Farkın bir nedeni bu olabilir. Öte yandan biz sadece prediyabetik olduğu bilinen kişilerle çalışmışken, bu çalışmaya aile hekimliği polikliniğine herhangi bir sebeple gelen herkes alınmıştır. Dolayısı ile araştırma gruplarının benzer olduğunu söylemek mümkün değildir.

Katılımcıların %83,0'ında vitamin D eksikliği, %12,0'ında vitamin D yetmezliği varken, %5,0'ında vitamin D normaldir. Kadınların %84,9'unda vitamin D eksikliği, %9,6'sında vitamin D yetmezliği varken, %5,5'inde vitamin D normaldir. Erkeklerin ise %77,8'inde vitamin D eksikliği, %18,5'inde vitamin D yetmezliği varken, %3,7'sinde vitamin D düzeyleri normal sınırlardadır. Cinsiyetler arası fark anlamlı değildir.

Yapılan bir çalışmada; 669 hastada serum D vitamini seviyelerine bakıldığında %75,5 eksiklik, %16,1 yetersizlik, %8,4 ise normal bulunmuştur. Kadınlarda %76,0 eksiklik, %16,1 yetersizlik, %7,9 normal D vitamini seviyesi bulunurken, erkeklerde eksiklik oranı %74,2, %16,1 yetersizlik, %9,7 normal düzey

görülmüştür. D vitamini normal olarak değerlendirilen hastaların %15'i ilkbahar, %35,1 sonbahar mevsiminde gelmiştir. Mevsimler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (16).

Öğüş ve arkadaşlarınca 2012 yılında 4168 hastanın serum D vitamini düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların %77,8 kadın, %22,2'si erkektir. Ortalama D vitamini düzeyi tüm hastalar için 22,8, kadınlarda 22,5, erkeklerde 23,8 ng/ml bulunmuştur. D vitamini düzeyleri bakımından cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Ocak ayı ortalama D vitamini düzeyi 15,1 ng/ml iken, haziran ayında 31,2 ng/ml saptanmıştır. Mevsimsel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (188).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada kış ve ilkbahar mevsiminde erişkin popülasyonun %50 den fazlasında D vitamini yetersizliği, %16'sında ciddi D vitamini eksikliği saptanmıştır (15).

Hekimsoy ve arkadaşları tarafından kış mevsiminde ve kırsal bölgede yaşayan 20 yaş üstü 391 kişinin D vitamini düzeyi incelenmiş olup plazma D vitamini ortalaması 16,9 ng/ml bulunmuştur. Hastaların %11,3'ünde D vitamini >30 ng/ml'dir (120).

Ankara Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü tarafından yapılan bir çalışmada, D vitamin 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. Cinsiyet grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (189).

Yapılan tüm bu çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sık görülen bir sorun olduğu, özellikle mevsimsel fark gösterdiği, kadınlarda erkeklere göre vitamin D eksikliği bir miktar daha daha sık görülse de aradaki farkın anlamlı olmadığı, vitamin D eksikliğinin her iki cins için de bir sorun olduğu sonuçlarına varılmıştır.

Vitamin D eksikliği olanların %21,7'si normal kilolu, %37,3'ü fazla kilolu ve %41,0'ı obez; yetmezlik olanların %16,7'si normal kilolu, %41,7'si fazla kilolu ve %41,7'si obez; vitamin D normal olanların ise %20,0'ı normal kilolu, %60,0'ı fazla kilolu ve %20,0'ı obezdir. Vitamin D grupları arasında VKİ açısından da anlamlı fark yoktur. Vitamin D eksikliği olan grupta ortalama yaş 49,4, VKİ 29,7, AKŞ 105,6, insülin 10,6, HOMA_IR 2,8, HbA1c 5,1, PTH 66,0, Ca 9,4 ve P

3,4'tür. Vitamin D yetmezliği olan grupta ortalama yaş 55,7, VKİ 30,2, AKŞ 106,3, insülin 8,7, HOMA_IR 2,3, HbA1c 5,3, PTH 47,8, Ca 9,6 ve P 3,4'tür. Vitamin D değerleri normal olan grupta ise ortalama yaş 55,4, VKİ 29,3, AKŞ 105,6, insülin 7,7, HOMA_IR 2,0, HbA1c 5,2, PTH 55,8, Ca 9,1 ve P 3,6'dır. Vitamin D grupları arasında hiçbir değişken açısından anlamlı fark yoktur.

Ankara'da 2016 yılında 10-18 yaş arası obez adölesanlarda yapılan bir çalışmada D vitamini eksik grupta ortalama PTH düzeyi 65,4 pg/ml, D vitamini yeterli grupta 49,5 pg/ml idi. Ortalama PTH düzeyi D vitamini eksik grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. D vitamini eksik grupta açlık insülin düzeyi ortalaması 23,1 mIU/ml, D vitamini yeterli grupta ise 25,9 mIU/ml olup iki grup arasında anlamlı fark yoktur. D vitamini eksik grupta HOMA_IR ortalaması 5,1, D vitamini yeterli grupta 5,6 olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. D vitamini eksik grupta HbA1c ortalaması %5,1, D vitamini yeterli grupta %5,2 olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (190) Bu çalışmanın örneklemini 10-18 yaş grubunun oluşturması bizim çalışma ile arasında önemli bir fark oluşturmaktadır. Yine de her iki çalışmada da PTH hariç diğer değişkenler açısından vitamin D grupları arasında fark bulunmamıştır.

Çalışma popülasyonunun %71'inde aşikâr, %19'unda hafif D vitamini eksikliği olan 18-60 yaş kişilerle yapılan bir çalışmada katılımcıların HOMA_IR skoru 1,6 bulundu. Ortalama VKİ 26,8 kg/m² olarak bulundu. Plazma D vitamini düzeyi ile yaş ve VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken; HOMA_IR ile VKİ, TG ve ağırlık düzeyi arasında anlamlı pozitif, HDL ile arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. (191) Bu çalışmada vitamin D eksikliği olanlarda bulunan HOMA_IR değeri bizim çalışmada vitamin D eksikliği ve yetmezliği gruplarında bulduğumuz değerlerden daha düşüktür. Bunun nedeni bizim çalışmaya sadece prediyabetik bireylerin alınması olabilir.

Vitamin D eksikliği olanların %45,8'inde, yetmezlik olanların %25,0'ında, vitamin D değeri normal olanların ise %20,0'ında insülin direnci vardır. Vitamin D eksiklik derecesi arttıkça insülin direnci görülme sıklığı artmasına rağmen vitamin D grupları arasındaki fark anlamlı değildir. İnsülin direnci olanlarda ortalama vitamin D düzeyi 14,3 ng/ml iken, insülin direnci olmayanlarda 17,1 ng/ml'dir. İnsülin direnci olup olmama arasında vitamin D düzeyi açısından istatistiksel olarak

anlamli fark yoktur. Vitamin D eksikligi olanlarda ortalama HOMA_IR degeri 2,8, vitamin D yetmezligi olanlarda 2,3 ve vitamin D duzeyi normal olanlarda ise 2,0'dir. Vitamin D duzeyi dustukce kademeli olarak HOMA_IR degeri yükselmektedir. Ancak aradaki fark anlamlı değıldir.

Babırhan tarafından yapılan çalışmada herhangi bir sebeple aile hekimligi poliklinigine başvuranların %37,5'inde insülin direnci saptanmıştır. İnsülin direnci saptanan hastaların %6,8'inin serum D vitamini seviyesi normal bulunmuştur. İnsülin direnci saptanmayanlarda ise bu oran %9,3'dür. D vitamini yetersiz-eksik olarak değerlendirilenlerin (<30ng/ml) %38,1'inde insülin direnci mevcut iken, %61,8'inde insülin direnci olmadığı saptanmıştır. İnsülin direnci ile D vitamini arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. (16) Bu çalışmaya göre bizim çalışmada yetersiz-eksik vitamin D düzeyine sahip grupta insülin direnci daha yüksekti (%70,8). Bunun olası nedeni bu çalışmaya poliklinige herhangi bir sebeple başvuranlar alınırken bizim çalışmaya sadece prediyabetik kişilerin alınmasıdır.

Bachali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetli hasta grubunun ortalama D vitamini düzeyi 20,1 ng/ml iken, sağlıklı grubun 23,9 ng/ml'dir. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen bireylerde D vitamini düzeyi ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (192).

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 ilişkili olduğu bulunmuştur (193). Yine Çin'de 2011 yılında 27-68 yaş glukoz toleransı olmayan 897 kişinin 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 (194).

Badawi ve arkadaşlarınca Kanada'da 1928 hastanın D vitamini ile insülin direnci arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kadınlarda insülin direnci ortalama 2,3, erkeklerde 2,5 saptanmıştır. Her iki cinsiyet için de plazma D vitamini seviyesi ile insülin düzeyi ve insülin direnci arasında ters bir ilişki bulunmuştur (195).

Lamendola ve arkadaşları tarafından 78 hasta 2003-2008 yılları arasında gözlemlenmiştir. Hastalar normal kilolu (VKİ <25kg/m²) ve obez (VKİ >30

kg/m²) olarak gruplandırılmıştır. Çalışmada D vitamini düzeyi obezite ve insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (196).

Song ve arkadaşlarınca 65 yaş üstü kentsel ve kırsal bölgede yaşayanların serum D vitamin düzeyi ile insülin direnci karşılaştırılmıştır. Ortalama serum D vitamini seviyesi erkeklerde kadınlara oranla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Sadece erkek hastalarda D vitamini ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Kentsel bölgede yaşayanlarda ortalama D vitamini seviyesi her iki cinsiyet için de daha düşük, insülin direnci ise daha yüksek bulunmuştur (197).

Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obez grupta HOMA_IR ortalaması 2,8, kontrol grubunda 1,8 bulunmuştur. HOMA_IR ve serum D vitamin seviyesi bakımından çalışmamıza benzer şekilde her iki grupta anlamlı fark bulunmuştur (198).

Forouhi ve arkadaşlarının 10 yıl süren prospektif çalışmasında serum vitamin D düzeyi ile HOMA_IR arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Sağlıklı ve diyabetik olmayan toplam 126 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada, vitamin D düzeyi ile insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu arasındaki ilişki hiperglisemik klemp testi ile incelenmiş ve 25(OH)D konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında pozitif, plazma glukozu ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yine aynı çalışmada düşük vitamin D düzeyinin, insülin direnci ve metabolik sendrom için yüksek riski olduğu saptanmıştır. (11)

Görüldüğü gibi kimi çalışmalarda vitamin D düzeyleri ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunurken, kimi çalışmalarda da bu ilişki ispatlanamamıştır. Sonuçta vitamin D eksikliği olan bireyler insülin direnci ve diyabet geliştirmeye meyilli görülmektedir.

BAG sıklığı kadınlarda %84,9, erkeklerde %92,6'dır. Anlamlı fark yoktur. BAG pozitif grubun ortalama yaşı 49,6, BAG negatif grubun 56,4'tür. Anlamlı fark yoktur. VKİ grupları açısından bakıldığında BAG varlığı normal kilo için %95,2, fazla kilolularda %87,2 ve obez grupta %82,5'dir. İnsülin direnci olanlarda %97,6 sıklıkta BAG görülürken, olmayanlarda sıklık %79,3'tür. İnsülin direnci olanlarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha sık BAG görülmektedir.

BAG pozitif olanlarda insülin ortalama değeri 10,8 iken, BAG negatiflerde 6,9'dur. Anlamlı fark vardır. BAG pozitif olanlarda HOMA_IR ortalama değeri 2,9 iken, BAG negatiflerde 1,6'dır. BAG pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında insülin ve HOMA_IR değerleri açısından anlamlı fark vardır. Diğer kriterler açısından anlamlı fark yoktur.

BGT sıklığı kadınlarda %70,4, erkeklerde %71,4'dür. Cinsiyetler arası fark anlamlı değildir. BGT pozitif grubun ortalama yaşı 56,8, BGT negatif grubun 50,4'tür. Anlamlı fark yoktur. VKİ grupları açısından bakıldığında BGT varlığı normal kilo için %66,7, fazla kilolularda %69,2 ve obez grupta %72,2'dir. VKİ grupları arasında anlamlı fark yoktur. İnsülin direnci olanlarda %66,7 sıklıkta BGT görülürken, olmayanlarda sıklık %72,0'dır.

BGT pozitif grubun ortalama yaşı 56,8, VKİ'si 30,9, insülini 8,1, HOMA_IR değeri 2,0, HbA1c değeri 5,5, PTH değeri 54,2, Vitamin D değeri 15,5, Ca değeri 9,4 ve P değeri 3,4'tür. BGT negatif grubun ortalama yaşı 50,4, VKİ'si 32,9, insülini 9,9, HOMA_IR değeri 2,5, HbA1c değeri 5,2, PTH değeri 59,1, Vitamin D değeri 19,9, Ca değeri 9,4 ve P değeri 3,6'dır. Hiçbir kriter açısından anlamlı fark yoktur.

BAG pozitif olanlarda BGT pozitif olanlara göre AKŞ, insülin ve HOMA_IR anlamlı derecede yüksek iken, BGT pozitiflerde ise BAG pozitif olanlara göre yaş anlamlı şekilde daha yüksektir. VKİ, HbA1c, PTH, vitamin D, Ca, P, HDL, LDL, TG, kolesterol, ALT ve AST açısından fark yoktur.

Bilir tarafından yapılan bir çalışmada BAG, BGT ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırası ile, 49,0, 51,7 ve 44,4 olup gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. OGTT 0. saat glukoz değerleri açısından bakıldığında BAG ile BGT grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı fark yoktu. OGTT 2. saat glukoz değerleri açısından bakıldığında, normal grup ile BAG grubu arasında istatistiki açıdan anlamlı fark yokken, BGT grubu ile normal grup arasında ve BAG ile BGT grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcuttu. HOMA_IR açısından ise normal grup ile BGT grubu arasında anlamlı fark varken, normal ile BAG ve BAG ile BGT grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı fark yoktu. Üç grubun karşılaştırılmasında açlık insülini, total kolesterol, HDL, LDL, TG düzeyleri arasında fark bulunmadı. (91)

Yine aynı çalışmada BAG ve BGT vakaları tek bir başlık altında prediyabetik grup olarak değerlendirildi. Prediyabetik ve kontrol vakasının değerlendirmesinde gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, açlık insülini, total kolesterol, HDL, LDL, TG açısından fark yoktu. Prediyabetik vakalarda VKİ, OGTT 2. saat glukoz değerinin HOMA_IR ile istatistiki olarak anlamlı düzeyde korele olduğu saptandı. (91) BAG grubunun yaş ortalaması bizim çalışmadaki BAG grubuna çok benzerken, BGT grubunda bu çalışmadaki ortalama bir miktar daha yüksektir. İki çalışma arasındaki en büyük farklılık bizim çalışmada BGT pozitiflerde BAG pozitif olanlara göre yaş anlamlı şekilde daha yüksek olmasına rağmen bu çalışmada yaş açısından fark olmamasıdır. (91)

Kurtuluş tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada kontrol grubunda ortalama VKİ 28,2 kg/m², BAG grubunda 30,9 kg/m², BGT grubunda 30,8 kg/m² olup, gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunun HOMA_IR değeri 1,7 olup, BAG (4,2) , BGT (2,3) ve DGT grubundan (3,0) anlamlı derecede düşük bulundu. BAG grubu HOMA_IR düzeyi BGT ve DGT grubundan, BGT grubu HOMA_IR düzeyi DGT grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında BAG grubunun açlık plazma glukoz düzeyi, hem kontrol hem de BGT grubundan anlamlı derecede yüksekti. Gruplar arasında cinsiyete bağlı bir farklılık gözlenmedi. (37) Bizim çalışmada kontrol grubu olmadığı için bu çalışma ile sağlıklı bir kıyaslama yapmak zordur. Yine de kıyaslama yapmak gerekirse her iki çalışmada da HOMA_IR ve AKŞ düzeyi BAG grubunda, BGT grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir.

Hastaların cinsiyet, yaş, VKİ, insülin direnci varlığı ve bazı laboratuvar değerlerinin BAG ve BGT varlığına etkisini değerlendirmek üzere yapılan lojistik regresyon analizi sonucuna göre; BAG, insülin direnci varlığı ve Ca düzeyinden anlamlı şekilde etkilenirken, BGT'yi anlamlı şekilde etkileyen bir değişken bulunamamıştır.

Yapılan bir çalışmada BAG, BGT, tip 2 DM ve kontrol grubunda AKŞ, açlık insülin, total kolesterol, TG, HbA1c arasında korelasyon bulunmadı. AKŞ düzeyleri BAG, BGT ve tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre, tip 2 DM grubunda BAG ve BGT grubuna göre; açlık insülin düzeyleri, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri BAG, BGT ve tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre

anlamli olarak daha yuiksek bulundu. VKİ değerleri BGT ve tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre; HbA1c düzeyleri BGT ve tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre, BGT ve tip 2 DM grubunda BAG grubuna göre, tip 2 DM grubunda BGT grubuna göre anlamli olarak daha yuiksek bulundu (199).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran 30-65 yaş arası normal, prediyabet, diyabet grupları ile yapılan bir çalışmada olguların %73,3' kadın iken; ortalama yaş, kontrol grubunda 46,8, prediyabet grubunda bizim çalışmaya benzer şekilde 48,8, diyabet grubunda 52,8 olarak saptandı. Ortalama VKİ, kontrol grubunda 31,1, prediyabet grubunda 32,9, diyabet grubunda 30,5 olarak saptandı. Kontrol grubu, diyabet grubuna göre daha gençken, diğer gruplar benzerdi. VKİ değerleri gruplar arasında benzerdi. Ortalama PTH, total kolesterol, HDL, LDL düzeyleri gruplar arasında benzerken, TG düzeyleri diyabetiklerde, prediyabetik ve kontrol grubuna göre anlamli yüksekti. Diğer gruplar benzerdi. (85)

Hızlı tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmaya dâhil edilen 493 kadın, prediyabet olanlar, dislipidemi olanlar, hem prediyabet hem dislipidemisi bulunanlar ve kontrol grubu olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında VKİ ortalama değerlerinin sırası ile 43,1, 39,2, 42,3 ve 36,4 kg/m² olduğu belirlendi. Prediyabet grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VKİ arasındaki farkın anlamli olduğu saptanmıştır. Vücut kütle indeksinin yüksek olması, tip 2 DM gelişme risk faktörleri arasındadır ve prediyabet gelişimi için de bir gösterge olabileceği varsayılabilir. (5) bu çalışmada prediyabet grubu için bulunan VKİ değeri 43,1 ile bizim çalışmada BAG (29,7) ve BGT (30,9) grupları için bulunan VKİ değerlerine göre oldukça yüksektir. Bunun nedeni çalışmaya alınan grupların farklılığı olabilir. Nitekim bu çalışmada sadece kadın hastalar vardır. Kadınların VKİ değerleri genel olarak erkeklere göre daha fazladır.

Yine bu çalışmada grupların ortalama AKş değerleri sırası ile 112,7, 87,3, 111,1 ve 87,0 mg/dL, HbA1c değerleri ise 5,6, 5,5, 5,8 ve 5,4'tür. Araştırılan göstergelerden HOMA_IR ve açlık insülin düzeylerinin yalnızca hem prediyabet hem dislipidemi olanlar ve kontrol arasındaki karşılaştırmada anlamli farklılık gösterdiği görüldü. Açlık kan glukozunun ise prediyabet ve dislipidemi, prediyabet

ve kontrol, dislipidemi ve prediyabet+dislipidemi ile prediyabet+dislipidemi ve kontrol arasında anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi. (5)

Amerika'da %87,2'sini kadınların oluşturduğu bir çalışmada fazla kilolu ve obez prediyabetik bireylerin demografik özellikleri, DM gelişme riski göstergeleri ve birtakım biyokimyasal göstergeler (HbA1c, VKİ, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol) arasındaki ilişkilere bakılmıştır. Prediyabetik bireylerde HbA1c ile VKİ'nin ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (200).

Suudi Arabistan'da yaş ortalaması 26,7 yıl olan 121 genç yetişkinde yapılan bir çalışmada bireyler normal glikoz toleransı ve prediyabet olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Prediyabet grubunda açlık plazma glukozu ile; HbA1c, VKİ, total kolesterol, LDL ve TG pozitif korelasyon gösterirken, HDL negatif korelasyon göstermiştir (201).

Vitamin D düzeyi ile PTH arasında orta derece negatif yönlü anlamlı korelasyon bulunmuştur. HOMA_IR ve PTH arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktur.

Esen tarafından yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan çalışma grubunda ortalama serum vitamin D seviyesi 10,7, kontrol grubunda ise 12,1 ng/ml olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde serum PTH değerleri ile vitamin D seviyeleri arasında bizim çalışmadıkine benzer şekilde istatistiksel anlamlı negatif zayıf korelasyon saptandı. Çalışma grubundaki olgularda serum fosfor seviyelerinin de istatistiksel olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü. Bu sonuç da D vitamini eksikliğinde beklenen bir durumdur. D vitamini eksikliğinde intestinal fosfor emiliminin azalması ve PTH aktivitesinin artmasına bağlı olarak renal fosfor geri emiliminin azalması beklenir. (17)

Bandieria ve arkadaşlarının postmenopozal kadınlarda vitamin D eksikliği ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları araştırmada benzer şekilde serum PTH yüksekliği olan olgularla, olmayan olgular arasında vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak bir fark saptanamamıştır (202).

Albertazzi ve arkadaşları serum PTH düzeyine göre ayırdıkları iki gruptan serum PTH düzeyi yüksek olanlarda serum vitamin D düzeyinin anlamlı ölçüde

düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. (203) Tüm bu sonuçlar vitamin D ile PTH arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki bulgular da göstermiştir ki, diyabet, vitamin D, PTH ve insülin direnci birbirinden bağımsız düşünülemez. Pek çok yurt dışı ve yurt içi yayın da bu tezi ispatlar mahiyettedir. Hatta obezite, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi birçok patolojik durumun temelinde de vitamin D, PTH ve insülin arasındaki ilişkinin yattığına dair kuşkular mevcuttur. Bu yönü ile bu çalışma hastalıklar bazında ilerde daha ayrıntılı çalışmaların yapılmasına öncülük edecektir. Kişilerin vitamin D açısından güneş ışığından daha çok yararlanmaları konusunda eğitilmeleri atılabilecek en kolay adımdır. Bunun dışında sağlıklı yaşama ve aralıklı kan şekeri kontrolleri ile olası bir tehditin erken farkedilmesi ve önlenmesi de mümkün olabilecektir. İnsan vücudunda meydana gelen hadiselerin domino taşı gibi birbirini etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Bu çalışma sadece Kars ilinde bir üniversite hastanesinde yapıldığı için tüm Türkiye'yi temsil etmesi beklenemez. Katılımcıların sadece iç hastalıkları polikliniğine başvuranlardan seçilmesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Zira seçilmiş bir polikliniğin tüm toplumu temsil etmesi beklenemez. Vitamin D düzeyinin mevsime göre değişmesi ve çalışma yapılan bölgenin az güneş alan bir yer olması çalışmadaki vitamin D düzeylerini yorumlarken dikkat edilmesi gereken bir durum arz etmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia, Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, 2006. http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf (İnternet erişim tarihi: 29.11.2017)
2. Satman İ, Çakmakçı C. Tip 2 Diyabetin Önlenmesinde Yüksek Lifli ve Düşük Yağlı Beslenmenin Önemi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2009.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implication of the diabetes epidemic. Nature 2001;414:782–787.
4. James C, Bullard KM, Rolka DB, Geiss LS, Williams DE, Cowie CC et al. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. Diabetes Care, 2011;34:387-391.
5. Hızlı H. Hafif Kilolu ve Obez Kadınlarda Prediyabet ve Dislipidemi Risk Göstergelerinin Araştırılması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme Programı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2014.
6. Ceyhan K, Altunkaş F. Prediyabet koroner arter hastalığı eşdeğeri olma yolunda. Arch Turk Soc Cardiol 2012;40(5):458-465.
7. Satman İ. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II (TURDEP-II). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği resmi web sitesi: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2011. http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf (İnternet erişim tarihi: 29.11.2017)
8. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: The clinical spectrum. Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book. 1995; 6: 193-232.
9. George A. Bray Classification and Evaluation of the Overweight Patient, Handbook of Obesity, Clinical Applications, Third Edition, 2008, sayfa 1-29.
10. 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;120:1490-7.

11. Yakaryılmaz FD. Vitamin D Replasmanının İnsulin Direnci Üzerine Etkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Ankara, 2012.
12. 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.
13. Özkan B, Döneray H D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011; 54:99-119.
14. Övet N. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Fizik Tedavi-Rehabilitasyon Polikliniklerine Başvuran 18-49 Yaş arası Kadınlarda Giyim Tarzı ve D Vitamini Düzeylerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2014.
15. Harmankaya F. 65 Yaş Üstü Hastalarda D Vitamin Tedavisinin İnsülin Sekresyonu, Adiponektin ve Leptin Düzeylerine Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta, 2013.
16. Babırhan DK. 2014 Yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerinde İnsülin Direnci Olan Hastalar İle Sağlıklı Bireylerin D Vitamini Düzeyinin Karşılaştırılması. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği Uzmanlık Tezi. Ankara, 2016.
17. Esen İ. Postmenopozal Kadınlarda Görülen Serum Parathormon Yüksekliğinin Nedenleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Bursa, 2012.
18. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):799-806.
19. Sodeman WA. Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenler: Cesur V, Kemal N. 1.Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi, Ankara, 1992.
20. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. *Aktuel Tıp Dergisi* 7: 497-499, 1996.
21. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu G, Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: *Diabetes Mellitus*. Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15, 2000.

22. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2), 287.
23. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19:3-7.
24. Satman I, Yılmaz T, Sengul A et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25: 1551-1556.
25. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et all. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal Of Epidemiology*. 2013; 28: 169-180.
26. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20: 1183-97.
27. Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988;31: 892-5.
28. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
29. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatr*. 2007;5: 1-10.
30. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği İzlem Klavuzu-2011*. 5.Baskı ed. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2011.
31. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı. Ankara, 2011:1-25.
32. Ersoy U. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Kan Şekeri Düzeyi ile QT Parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. İstanbul, 2008.
33. Kar Ö. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Antikardiyolipin Antikor Seviyesi ve Karotis İntima Media Kalınlığının Karşılaştırılması. Uzm. Tezi, İst. Eğit. ve Araş. Hast. İç Hast. Klin. İstanbul, 2009.

34. Yılmaz E. Diyabet ve Yüksek Yağlı Diyetin Sıçanlarda Aldo-Keto Redüktaz Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Ankara, 2011.
35. Bock G, Chittilapilly E, Basu R, et al. Contribution of Hepatic and Extrahepatic Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Fasting. *Diabetes*. 56(7),1703-1711.
36. Aydın Y, Berker D, Güler S. Bozulmuş Açlık Glikozu, Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Ateroskleroz. *İç Hast. Derg.* 2007;14(2):98-104.
37. Kurtuluş EM. Oral Glukoz Tolerans Testi Uygulanan Bireylerde Serum Çinko Alfa 2 Glikoprotein, Ghrelin ve Çinko Düzeylerinin Prediyabetik Önemi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2014.
38. Yeşil Y. Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı, İyi Kontrollü ve Kötü Kontrollü Diyabetes Mellituslu Bireylerde Periferik Sinirlerin ve Frenik Sinirin Elektronöromiyografik İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Trakya Üni. Tıp. Fak. İç Hast. A.D. Edirne, 2006.
39. Turok DK, Ratcliffe S, Baxley EG. Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Pract. Ther.* 2003; 68(9):1767-72.
40. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2011. 2011:1-153.
41. Efendic S, Ostenson C. Hormonal responses and future treatment of non insulin dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1993;234:127-38.
42. Del Prato S, Leonetti E, Simonson DC, Sheehen P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycemia on secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia* 1994;37:1025-35.
43. Güvener N. Diabetes Mellitus. Ünal S(editör), Cecil Textbook of Medicine, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2006;1425-1437.
44. Çinkır Ü. Diyabetik Nefropatili Hastalarda Vitamin D Tedavisinin Proteinüri Üzerine Etkisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Adana, 2011.
45. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2014, Ankara.

46. Aydın Y, Berker D, Güler S. Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve ateroskleroz. *İç Hastalıkları Dergisi* 2007;14(2):98-104.
47. Kural Aydın F. Prediyabetik bireylerde yoğun yaşam tarzı değişimi ile klinik diyabetin önlenmesi: İnflamatuar belirteçlerin (CRP, ADMA ve Visfatin) prediktif değeri ve önemi. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2009, s.22-26.
48. American Diabetes Association (ADA) 2014 Guidelines. Standarts of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(suppl 1):14-80.
49. Sato A. Indicators of glycemic control—hemoglobin A1c (HbA1c), glycated albumin (GA) and 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG). *Rinsho Byori* 2014;62(1):45-52.
50. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implication of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782–787.
51. James C, Bullard KM, Rolka DB, Geiss LS, Williams DE, Cowie CC et al. Implications of alternative definitions of prediyabetes for prevalence in U.S. adults. *Diabetes Care* 2011;34:387-391.
52. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparission of WHO and American diabetes association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
53. The DECODA Study Group. Age and sex spesific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care* 2003;26(6):1770-1780.
54. Dutsan D, Zimmet P, Welborn T et al. The rising prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.
55. Ko GT, Chan JC, Woo J et al. Use of the 1197 American diabetes association diagnostic criteria for diabetes in a Hong Kong Chinise population. *Diabetes Care* 1998;21:2094-2101.
56. Larsson H, Berglund G, Lindgarde F, et al. Comparisson of ADA and WHO criteria for diagnosis of diabetes and glucose intolerance. *Diabetologia* 1998;41:1124-1129.
57. Onat A. Türk halkında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. Ed: Onat A. TEKHARF 2009; Türk Halkının Kusurlu Kalp Sağlığı: Sırrına Işık, Tıbbı Önemli

- Katkı. Cortex İletişim Hizmetleri. İstanbul, 2009;39-58. İnternet Erişim: <http://tekharf.org/2009.html>. (Erişim tarihi: 28.10.2014.)
58. Satman İ. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II (TURDEP-II). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği resmi web sitesi: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2011.
59. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickeinger AG, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. Clin Sci 2008;115:13–23.
60. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Mayıs 2013, Ankara.
61. Mutlu A. Şişman kadınlarda prediyabetes ve prehipertansiyon. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2007.
62. Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklara ilişkin Kılavuz: Özet. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar Görev Grubu. European Heart Journal 2007;28:88-136. doi:10.1093/eurheartj/ehm161.
63. G. Reaven ve T. Strom. Tip 2 Diyabet- Sorular ve Cevaplar 2003. S:55.
64. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu 2013:15-24.
65. Raji A, Gerhader-Herman M, Warren M, et al. Insulin Resistance and Vascular Dysfunction in Nondiabetic Asian Indians. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(8):3965–3972. 2004.
66. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Textbook of Medical Physiology, 10th Edition, 2011.
67. Satman I. Diabetes Mellitus Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler ve Belirlenme Gereksinimleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(3):1-15.
68. Tripathy D, Carisson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: Lessons from Botnia Study. Diabetes 2000;49:975-980.
69. Oran A. Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (Prediyabetik) Olan Hastalarda Co-Peptin, Nt-ProBNP, Pentraxin 3, Lp-Pla2

Düzeyinin Değerlendirilmesi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Manisa, 2015.

70. Sarıgüzel FB. Obez ve Aşırı Kilolu Bireylerde Prediyabet ve Diyabet Durumu ve Bu Durumu Etkileyen Sosyodemografik, Antropometrik ve Ailesel Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. Düzce, 2015.

71. Aroda, Vanita R., and Robert Ratner. "Approach to the patient with prediabetes." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93.9 (2008): 3259-3265.

72. Unwin, N, et al. "Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention." *Diabetic medicine* 19.9 (2002): 708-723.

73. Williams, Desmond E., et al. "Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000. *Pediatrics* 116.5 (2005): 1122-1126.

74. Stumvoll, Michael, and John Gerich. "Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes." *Clinics in laboratory medicine* 21.1 (2001): 31-51.

75. Bansal N. Prediabetes Diagnosis and Treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):296-303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789110>

76. Akarken D. Prediyabetik Hastalarda İskemi-Modifiye Albümin Düzeyleri ve Bu Düzeylerin Diğer Metabolik Sendrom Komponentleri İle Korelasyonu. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, Uzmanlık Tezi. İzmir, 2016.

77. Toktay E. D Vitamininin Oral Glukoz Tolerans Testi Sonucunda Postprandiyal Kan Glukozu ve İnsülin Direncine Etkisi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2016.

78. Altunışık M. Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarına Biyokimyasal Yaklaşım. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, Cilt 11, Sayı 1, Sayfa(lar) 51-59, 2010.

79. Özer EM. İnsülin Direnci. *Maltepe Tıp Dergisi*, Cilt 7 Sayı 1-5, 2015.

80. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.

81. Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. *Bailliere.s Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;7:785-873.
82. Gurlek A. İnsulin Direncinde Genetik Faktorler. Corakcı A. (ed). *Klinik Endokrinoloji*. İzmir, Meta Basım 2001;5 (1):49-53.
83. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992;41:1575-86.
84. Beler B. 10. Prof. Dr. E. Frank'ı anma panelleri: İnsulin rezistansının klinik onemi. İstanbul, Dr. Bedi Beler Diyabet Merkezi Yayını 2000;53.
85. Özcan C. Vitamin D Düzeyinin Prediyabet ve Diyabet İle İlişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara, 2009.
86. Olefsky JM, Reven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insülin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1997;26:680-88.
87. Nuutile P, Raitaka M. Lorne H. Role of blood flow in regulating insulin-stimulated glucose uptake in humans. *J Clin Invest* 1996;97:1741-47
88. Gerald Reaven. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Manegment of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002;106:286-288
89. 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.
90. 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.
91. Bilir BE. Prediyabetik Vakalarda Yağ Dağılımı ve Çeşitli Adipokinlerin İnsülin Direncine Etkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi. Edirne, 2011.
92. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.

93. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295–301.
94. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:512–7.
95. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001;24:539–48.
96. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM et al. Validation of the insulin sensitivity index [ISI(0,120)]: comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:177–84.
97. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* 1998;63:134–41.
98. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412–9.
99. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487–95.
100. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği (Ankara). Metabolik Sendrom kılavuzu. 2009,s.8
101. Eriksson J. Abnormal insulin secretion and action in persons at risk for NIDDM in Perspectives of the hyperinsulinemia/insulin resistance syndrome in NIDDM. In: Standl E. (ed), MMV Medizin Verlag. Munchen, 1990;21-32.
102. Radziuk J, Pye S. Endogenous glucose production in type 2 diabetes: basal and postprandial. Role of diurnal rhythms. *J Investig Med* 2004 Sep; 52 (6):379-88.
103. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-29.
104. Malecki MT, Klupa T. Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. *Pharmacol Rep* 2005;57:20-32.

105. 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
106. Riccardi, G., Rivellese, A.A. (2000). Dietary treatment of the metabolic syndrome—the optimal diet. *British Journal of Nutrition*, 83(Suppl 1), S143-S148.
107. 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.
108. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
109. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004;12:19- 23.
110. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7.
111. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922: 77- 81.
112. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D₂, *LJ Ann Chem* 1932; 492: 226.
113. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004; 80: 1689- 96.
114. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
115. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005: p.847- 875.
116. Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 17- 25.

117. 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.
118. Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104- 5.
119. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:339-414.
120. 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.
121. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation. Geneva, 2003.
122. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80: 841–846.
123. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendation for Canadian mothers and infants (www.cps.ca).
124. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
125. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2015.
126. T.C. Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı. Erişim adresi: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destekprogrami>
127. Ongen B, Kabaroglu C, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2008; 6(1): 23–31.
128. IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press, 2011.
129. *Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews* 3.baskı, 2007 s:384-387.
130. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
131. Perkins BA. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 iabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007,18:1353-1361

132. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. The New England Journal Of Medicine. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
133. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM et al. Guidelines on Vitamin D Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–1930.
134. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington (DC): National Academies Press(US);1997.
135. Karagüzel G. Vitamin D and bone. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2012;8(2):24-28.
136. Hasanoğlu A. Vitamin D: Osteoporosis. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2012;8(2):52-57.
137. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. Immunology. 2011 Oct;134(2):123-139.
138. Tezcan Fİ. Vitamin D and immun system. Türkiye Klinikleri J Pedatr Sci 2012;8 (2):66-68.
139. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. Kidney Inter Suppl 2011;1:111-115.
140. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008;117:503-511.
141. 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;85:1586–1591.
142. Sözeri B, Kasapçopur Ö. Vitamin D ve Romatolojik Hastalıklar. Turkiye Klin J Pediatr Sci. 2012;8(2):114–118.
143. 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.
144. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N et al. Prevalance of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2008;65(10):1348-13452.

145. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG et al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-512.
146. Mete E, Akelma Z. Vitamin D:Respiratuar diseases and Asthma.Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2012;8(2):128-133.
147. Thandrayen K, Pettifor J. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;38:303–320.
148. Caron - Jobi M, Morissett AS, Tremblay A et al. Elevated serum 25 (OH) D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity*, 2011;19(7),1335-1341.
149. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1990;38:1239-1245.
150. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):820–825.
151. Hollick MF, Krane SM. Introduction to Bone and Mineral Metabolism, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th McGraw Hill Companies; 2001;2198–2201.
152. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61(3 Suppl):638S–645S.
153. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, et al.Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2006;29(3):722-4.
154. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L,et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile.
155. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, JacquesPF. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91(6):1627-33.
156. Pittas AG, Lau J, Hu FB,et al.The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017-29.

157. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res.* 1976;33:249.
158. Wysolmerski J, Insogna K. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Textbook of Medicine.* 23 th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp. (Türkçe basım); 2011. 1897-98.
159. Grant F, Conlin P, Brown E. Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:370-8.
160. Avila E, Barrera D, Diaz L. Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin- D endocrine system. *Rev Invest Clin* 2007;59:306-17.
161. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, (eds). *Sağlıker Y (Çeviri editörü:) Harrison Ğç Hastalıkları Prensipleri (15. Baskı).* Ğstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. 2060-75.
162. Chertow BS, Baylink DJ, Wergedal JE. et al. Decrease in serum immuno reactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion in vitro by 1.25-dihydroxycholecalciferol. *J Clin Invest* 1975;56:668-78.
163. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.* 2002;17:2-11.
164. Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker B, et al. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism, *N Z Med J.* 2008;121:18-29.
165. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, et al. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:254-57.
166. Rasmuson T, Tavelin B. Risk of parathyroid adenomas in patients with thyrotoxicosis exposed to radioactive iodine. *Acta Oncol* 2006;45:1059-61.
167. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician.* 2004;69:333-9.
168. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.

169. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-58.
170. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık. 9. Baskı. Ankara; 2002. 1345-50.
171. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335.
172. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:713
173. Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Figenschau Y. Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromso study. *J Bone Miner Metab* 2006;24:58-64.
174. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35, 290–304.
175. Hulter H. N, Melby J. C, Peterson J. C. & Cooke C. R. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J. Clin. Hypertens.* 1986; 2, 360–370.
176. Işık S. Yaşlı Hipertansiflerde Kardiyovasküler Risk, D Vitamini ve Parathormon Düzeyleriyle Arteriyel Sertlik Arasındaki İlişki. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Adana, 2011.
177. Khan A, Bilezikian J.: Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 2000; 2: 184-187.
178. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and and calcium metabolism. *Br J Anaesth* 2000; 85: 29-48.
179. Çiftçi M. Total Tiroidektomi Sonrası Gelişebilecek Hipokalseminin Erken Tanısında Parathormon Ölçümü. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Diyarbakır, 2011
180. Muller B. et al. Disordered Calcium Homeostasis of Sepsis: Association With Calcitonin Precursors. *European Journal of Clinical Investigation*, 2000;30(9):823-831.

181. Kelly A. and Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *Journal of intensive care medicine*, 2013. 28(3): p. 166-177.
182. Wang TJ. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008. 117(4): p. 503-511.
183. Klein GL, Castro SM, Garofalo RP. The Calcium-Sensing Receptor As A Mediator of inflammation. In *Seminars In Cell & Developmental Biology*. Elsevier, 2015.
184. van Ballegooijen, A.J., et al., Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American heart journal*, 2013. 165(5): p. 655-664. e5.
185. Hendy, G.N. and L. Canaff. Calcium-sensing receptor, pro-inflammatory cytokines and calcium homeostasis. In *Seminars in cell and developmental biology*. 2015. Elsevier.
186. Yamamoto M. et al. Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2011. 29(6): p. 752-755.
187. Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayın Komisyonu Yayını; İzmir, 2001
188. Ögüş E, Sürer H, Kılınç AŞ, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, Karakaş A. *Ankara Med J*, Cilt 15, Sayı 1, 2015.
189. 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.
190. Bilici ME. 10-18 Yaş Arası D Vitamini Eksikliği Olan Obez Adölesanlarda 2000 Iu/Gün D Vitamini Tedavisinin İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Risk Parametleri Üzerine Etkisi. Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara, 2016.
191. İnci K. D Vitamini Eksikliği Olan Kişilerde Tedavinin Lipid Parametreleri, İnsülin Direnci, Vücut Kompozisyon Ölçümleri, Kas Gücü, Yaşam Kalitesi ve Depresyon Üzerine Etkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara, 2014.

192. Sowjanya Bachali, K. Dasu, K. Ramalingam J. N. Naidu Ind J Clin Biochem (Jan-Mar 2013) 28(1):74–78
193. 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.
194. Ding L, Wang C, Ma H, Tian Y, Lu Y and Hindawi SP. Publishing Corporation International Journal of Endocrinology, Volume 2014, Article ID 870235, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/870235>.
195. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, Al-Thani M, Arora P, Haddad PS. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7 297–303.
196. 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
197. Song BM, Rhee Y, Kim CO, Youm Y, Kim KM, Lee EY, Lee JM, Yoon YM and Kim HC. Urban-Rural Differences Explain the Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Insulin Resistance in Korea. *Nutrients*. 2014 Dec; 6(12): 5806–5818.
198. Bilge, et al Vitamin D and HOMA IR values in Obese Subjects *Nigerian Journal of Clinical Practice* May-Jun 2015 Vol 18 Issue 3.
199. Baytekin Ö. Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus Olgularında Chemerin, Vaspın ve HSCR P Düzeyleri. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2009.
200. Franklin J, Thanavaro J, Ellis P. Body Mass Index as a guide for diagnosing prediabetes and diabetes. *JNP* 2011;7(8):634-640.
201. Mohieldein AH, Hasan M, Al-Harbi KK, Alodailah SS, Azahrani RM, Al-Musawwah SA. Dyslipidemia and reduced total antioxidant status in young adult Saudis with prediabetes. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev* 2014.
202. Bandeira F, Griz L, Freese E, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:227-32.
203. Albertazzi P, Steel S, Purdie D, et al. Hyperparathyroidism in elderly osteopenic women, *Maturitas* 2002;43:245-9.

9. ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı:** Ömer Yüzügülen

2. **Doğum Yeri ve Tarihi:** Suruç 1983

3. **Ünvanı:** Araştırma Görevlisi Doktor

4. **Yabancı Dili:** İngilizce

5. **İletişim:** dromer63@hotmail.com 5330523407

6. Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp	Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	2003-2009
Tıpta Uzmanlık	İç Hastalıkları	Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi	2015-...

7. Çalıştığı Kurumlar

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen hekim	Gaziantep Ulucanlar Sağlık Ocağı	2009
Pratisyen hekim	Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi	2010
Aile Hekimliği	Gaziantep Yazılı Köyü ASM	2011
Aile Hekimliği	Gaziantep Arıl ASM	2011-2014
Araştırma Görevlisi	Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2015-...