

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HASTALARDA 25-OH VİTAMİN D DÜZEYİ İLE
DİSLİPİDEMİ VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Edip KAPI

KARS – 2017

T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN

HASTALARDA 25-OH VİTAMİN D DÜZEYİ İLE

DİSLİPİDEMİ VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Edip KAPI

Danışman: Yrd.Doç.Dr.Eray ATALAY

KARS – 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışması sürecinde rehberlik, emek ve bilgisini esirgemeyen, her türlü zorlukta desteğini aldığım tez danışmanım ve Ana bilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Yrd.Doç.Dr.Eray Atalay'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitim süresince birikimlerini benimle paylaşan, bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan saygıdeğer hocam Prof.Dr.Gül Gürsoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun asistanlık eğitimim esnasında bilgi ve tecrübesini bizlerden esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof.Dr.Mehmet Yıldız'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince hertürlü desteğini bizden esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof.Dr.Özcan Keskin'e teşekkürü bir borç bilirim,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman yol gösterici olan saygıdeğer hocam Yrd.Doç.Dr. Halil İbrahim Erdoğan'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam sürecinde desteğini esirgemeyen akademik olarak ve kişiliğiyle örnek aldığım saygıdeğer hocam Doç.Dr.Edip Uçar'a teşekkürü bir borç bilirim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yoğun tez döneminde sabır ve hoşgörüyü gösteren, her zaman yanımda olaneşim Demet'e, varlıklarıyla bana yaşama sevinci veren canım kızım ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Edip Kapı

Kars-2017

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| Önsöz | İi |
| İçindekiler | İii |
| Tablo Dizini | V |
| Şekil Dizini | Vii |
| Kısaltmalar | Viii |
| 1. ÖZET | 1 |
| 2. SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET) | 2 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ | 3 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 4.1. D Vitamini | 5 |
| 4.1.2. D Vitaminin Sentezi ve Yapısal Özellikleri | 5 |
| 4.1.3. D Vitamini Eksikliği | 7 |
| 4.1.4. D Vitamini Eksikliği Prevalansı | 8 |
| 4.2. Lipidler | 9 |
| 4.2.1. Lipidlerin Sınıflandırılması | 9 |
| 4.2.2. Lipoproteinlerin Sınıflandırılması | 10 |
| 4.2.3. Dislipidemi | 11 |
| 4.2.3.1. Dislipidemilerin Sınıflandırılması | 12 |
| 4.3. İnsülin | 14 |
| 4.3.1. İnsülin Direnci | 15 |
| 4.3.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi | 15 |
| 4.3.3. İnsülin Direnci Fizyopatolojisi | 16 |
| 4.3.4. İnsülin Direnci Etyolojisi | 17 |
| 4.3.5. İnsülin Direnci Prevalansı | 18 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3.6. D Vitamini ve İnsülin Direnci İlişkisi | 19 |
| 4.3.7. Yağ Asitleri, Lipid Metabolizması ve İnsülin Direnci İlişkisi | 19 |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM | 20 |
| 6. BULGULAR | 24 |
| 7. TARTIŞMA VE SONUÇ | 50 |
| 8. KAYNAKLAR | 60 |
| 9. ÖZGEÇMİŞVE İLETİŞİM BİLGİLERİ | 68 |



TABLO DİZİNİ

| | Sayfa |
|--|--------------|
| Tablo 1. D Vitamini Eksikliği Nedenleri | 8 |
| Tablo 2. Primer Dislipidemilerde Fredrickson Sınıflaması | 13 |
| Tablo 3. Sekonder Dislipidemi Nedenleri | 14 |
| Tablo 4. Lipid Parametrelerinin ATP III Sınıflandırması | 14 |
| Tablo 5. Korelasyon Katsayısına Göre İlişki Durumu | 23 |
| Tablo 6. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Boy, Kilo ve BMI Dağılımı, Kars, 2016 | 25 |
| Tablo 7. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre ALP, Kalsiyum, Fosfor, PTH, Vitamin D Dağılımı, Kars, 2016 | 27 |
| Tablo 8. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre LDL, Trigliserid, Total Kolesterol, HDL Dağılımı, Kars, 2016 | 29 |
| Tablo 9. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre HbA1c, Glukoz, İnsülin, Homa Ir Dağılımı, Kars, 2016 | 31 |
| Tablo 10. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre AST, ALT, Üre, Kreatinin Dağılımı, Kars, 2016 | 33 |
| Tablo 11. Katılımcıların D Vitamin Düzeylerinin Gruplara Dağılımı, Kars, 2016 | 34 |
| Tablo 12. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaşa Göre D Vitamin Gruplarının Dağılımı, Kars, 2016 | 35 |
| Tablo 13. Katılımcıların D Vitamini Gruplarının ALP, Kalsiyum, Fosfor ve PTH Değerlerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016 | 36 |
| Tablo 14. Katılımcıların D Vitamini Gruplarının LDL, Trigliserid, Total Kolesterol ve HDL Değerlerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016 | 37 |
| Tablo 15. Katılımcıların D Vitamini Gruplarının HbA1c, Glukoz, İnsülin ve Homa Ir Değerlerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016 | 38 |
| Tablo 16. Katılımcıların D Vitamini Gruplarının AST, ALT, Üre ve Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016 | 39 |
| Tablo 17. Katılımcıların Vitamin D, Boy, Kilo ve BMI Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016 | 40 |
| Tablo 18. Katılımcıların BMI ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki, Kars, 2016 | 40 |
| Tablo 19. Katılımcıların Vitamin D, ALP, Kalsiyum, Fosfor ve PTH Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016 | 41 |

| | |
|--|----|
| Tablo 20. Katılımcıların Vitamin D Değerleri İle Kan Lipid Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016 | 42 |
| Tablo 21. Katılımcıların Vitamin D Değerleri İle Glukoz, İnsülin ve Homa İr Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016 | 43 |
| Tablo 22. Katılımcıların Vitamin D Değerleri, Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016 | 45 |
| Tablo 23. Katılımcıların Sınır Değerlere Göre Kan Lipidleri ve İnsülin Direnci Dağılımları, Kars, 2016 | 45 |
| Tablo 24. Katılımcıların Vitamin D Gruplarının Lipid Parametreleri İle Karşılaştırılması, Kars, 2016 | 47 |
| Tablo 25. Katılımcıların Vitamin D Gruplarının İnsülin Direnci İle Karşılaştırılması, Kars, 2016 | 48 |
| Tablo 26. Katılımcıların İnsülin Direnci İle Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016 | 49 |

ŞEKİL DİZİNİ

| | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 1. D Vitamini Metabolizması | 6 |
| Şekil 2. Katılımcıların D Vitamin Düzeylerinin Gruplara Dağılımı, Kars, 2016 | 34 |
| Şekil 3. Katılımcıların Vitamin D ve LDL Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016 | 42 |
| Şekil 4. Katılımcıların Vitamin D ve Homa 1r Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016 | 44 |
| Şekil 5. Katılımcılarda İnsülin Direnci Dağılımı, Kars, 2016 | 46 |
| Şekil 6. Katılımcıların Vitamin D Grupları ile İnsülin Direnci Durumları Arasındaki İlişkisi, Kars, 2016 | 48 |



KISALTMALAR

TK: Total kolesterol

TG: Trigliserid

LDL: Low density lipoprotein (düşük yoğunluklu lipoprotein)

HDL: High density lipoprotein (yüksek yoğunluklu lipoprotein)

HbA1C: Hemoglobin A_{1c}

CYP: Cytochrome P (sitokrom P)

PTH: Paratiroid hormon

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

FGF: fibroblast growth factor

IU: International unity

DM: Diyabetes mellitus

FL: Fosfolipidler

YA: Yağ Asitleri

IDL: Intermediate density lipoprotein (ara yoğunluklu lipoprotein)

ŞM: Şilomikron

HIV: Human immunodeficiency virus (insan bağışıklık yetmezlik virüsü)

ATP III: Adult Treatment Panel III

BMI (Vücut Kütle İndeksi)

HOMA-IR: The homeostatic model assessment of insülin resistant

IRS-1: Insulin receptor substrate 1

PPAR- γ : Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gamma

IL-6: İnterlökin 6

TGF- β : Transforming growth factor beta

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

IFG: Bozulmuş açlık glukoz

1. ÖZET

25-OH Vitamin D Düzeyi ile Dislipidemi ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

D vitamini, dislipidemi ve insülin direnci arasındaki ilişki ilgili hastalıkların erken tanı ve tedavisini sağlayabileceği gibi, hastalıklara bağlı kayıpları da azaltabilecektir. Bu çalışmada D vitamin düzeyleri ile dislipidemi ve insülin direnci arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırma 1 Ocak – 31 Mart 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dâhiliye Polikliniği'ne başvuran 249 sağlıklı kişi ile yapılmış tanımlayıcı bir araştırmadır. İnsülin direnci HOMA yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. İstatiksel analiz SPSS 19.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sıklık, yüzde, ortalama, ortanca olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson, Yates düzeltilmiş ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. 249 kişinin %33,7'si erkek, %66,3'ü kadındır. Yaş ortalaması 46,69±13,26, ortanca yaş 49'dur. Katılımcıların ortalama D vitamin düzeyi 13,5 ng/ml'dir. Erkeklerde 15 ng/ml, kadınlarda 12,8 ng/ml'dir (p<0,05). D vitamini 18-35 yaş grubunda 14,6 ng/ml, 36-50 yaş grubunda 13,2 ng/ml ve 50 yaş üstü grupta 13,3 ng/ml'dir (p>0,05). Katılımcıların %3,6'sının D vitamin düzeyinin normal olduğu, %14,5'inde yetmezlik, %45,0'ında eksiklik ve %36,9'unda ise şiddetli eksiklik olduğu görülmüştür. Erkeklerin %19,0'ında şiddetli eksiklik varken bu oran kadınlarda %46,1'dir (p<0,05). Erkeklerde insülin direnci ortalama 2,1, kadınlarda 2,3 bulunmuştur. Şiddetli eksiklik olanların %57,6'sında, eksiklik olanların %22,3'ünde, yetmezlik olanların %8,3'ünde insülin direnci tespit edilmişken; vitamin D normal olanların hiçbirinde insülin direnci yoktur. Katılımcıların %8,0'ının LDL, %28,5'inin trigliserid, %42,2'sinin total kolesterol değeri normalden yüksekken, %58,6'sının HDL değeri normalden düşük bulunmuştur. Toplam dislipidemi sıklığı %78,7'dir. Erkeklerde dislipidemi %83,3, kadınlarda 76,4'tür. İnsülin direnci olanlarda olmayanlara göre anlamlı şekilde trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğüne daha sık rastlanmıştır. Sonuç olarak, vitamin D, dislipidemi ve insülin direnci birbirinden bağımsız düşünülemez. Hatta obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi birçok hastalığın temelinde bu üçü yatmaktadır. Burada müdahale edilmesi en kolay yöntem kuşkusuz ki bireyleri yeterince güneş ışığı almaları konusunda eğitmek olacaktır. Ayrıca D vitamini taramalarıyla eksiklik saptanan kişilere yapılacak erken müdahaleler diğer risk faktörlerinin de kontrol altına alınmasıyla birlikte metabolik sendrom, dislipidemi, diyabet, obezite gibi birçok hastalığın önüne geçilmesini, var olanların da ilerlememesini sağlayabilecektir.

Anahtar Sözcükler: D vitamini, dislipidemi, insülin direnci, HOMA yöntemi

2.SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET)

The Relationship Between 25-OH Vitamin D Level and Dyslipidemia-Insulin Resistance

The relationship between vitamin D, dyslipidemia and insulin resistance may provide early diagnosis and treatment of related diseases, as well as loss of disease-related losses. In this study, it was aimed to investigate the relationship between vitamin D levels and dyslipidemia and insulin resistance. This study is a descriptive research. The study was conducted with 249 healthy persons who applied to the General Internal Medicine Polyclinic of the Faculty of Medicine of Kafkas University between 1 January - 31 March 2016. Insulin resistance was calculated using the HOMA method. Statistical analysis was performed using the SPSS 19.0 package program. Descriptive values are expressed as frequency, percent, mean, median. Pearson Chi-square, Contingency Coefficient and Fisher tests were used to compare categorical variables. Continuous variables were compared with nonparametric tests as normal distribution did not. The relationship between the variables was assessed by the Spearman Correlation Test. Of the 249 people, 33.7% are men and 66.3% are females. The mean age was 46.69 ± 13.26 years and the median age was 49 years. The average vitamin D level of the participants was 13.5 ng / ml. 15 ng / ml in males and 12,8 ng / ml in females ($p < 0,05$). Vitamin D were 14.6 ng / mL in the 18-35 age group, 13.2 ng / mL in the 36-50 age group and 13.3 ng / mL in the over age group ($p > 0.05$). It was found that 3.6% of the participants had normal vitamin D levels, 14.5% had insufficiency, 45.0% had deficiency and 36.9% had severe deficiency. While 19,0% of males had severe deficiency, this rate was 46,1% in women ($p < 0,05$). Insulin resistance is 2.1 in males and 2.3 in females. Insulin resistance was detected in 57.6% of those with severe deficiency, 22.3% of those with deficiency, and 8.3% of those with deficiency. Despite that none of those with normal vitamin D levels have insulin resistance. LDL values was high in 8% of participants, triglycerid values was high in 28.5% of participants and total cholesterol values was high in 42.2% of participants. Conversely HDL values was low in 58,6% of participants. The total dyslipidemia frequency was 78.7%. Dyslipidemia is 83.3% in males and 76.4 in females. Those with insulin resistance had significantly higher levels of triglycerides and lower HDL than those without insulin resistance. As a result, vitamin D, dyslipidemia and insulin resistance can not be considered independent of each other. In fact, these are at the basis of many diseases such as obesity, diabetes, metabolic syndrome. The easiest way will be to educate the individual about taking enough sunlight. In addition, early interventions for those who are found to be deficient by vitamin D scans will also prevent other diseases such as metabolic syndrome, dyslipidemia, diabetes and obesity.

Key words: Vitamin D, dyslipidemia, insulin resistance, HOMA method

3.GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini yağda eriyen, vücutta sentezlenebilen, kemik metabolizmasını düzenleyen ve kalsiyum döngüsünde rol oynayan bir hormondur (1). Serum 25-OH vitamin D düzeyleri, vücut vitamin D depolarının göstergesi olarak kullanılır. 25 hidroksi vitamin D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması normal, 20-29 ng/ml arası D vitamini yetmezliği, 10-19 ng/ml arası eksiklik ve 10 ng/ml'nin altı ise şiddetli eksiklik olarak değerlendirilmektedir (2).

Dislipidemi, hücre duvarlarının yapımında, hormon üretiminde kullanılan, beyin, deri ve diğer organların fonksiyonları ve vücudun düzenli olarak çalışması için gerekli olandolaşımdaki yağların miktarının anormal olması durumudur. Total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliseridlerin (TG) serum düzeylerinin yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) deserum düzeylerinin düşüklüğü dislipidemiye oluşturan faktörlerdir (3).

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın β hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde etkilerini oluşturuncaya kadar olan herhangi bir aşamada ortaya çıkabilecek etki azalmasıdır (4). İnsülin ile uyarılan glukozun karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişteki direnç (insülin direnci) birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır (5).

Vitamin D'nin muhtemel etki mekanizması insülin sekresyonunun uyarılması ve insülin duyarlılığı lehinedir. Vitamin D'nin pankreas beta hücrelerindeki nükleer reseptörlerini etkileyerek insülin sekresyonunu arttırdığı düşünülmektedir (6).D vitamininin, insülin direncinin yol açtığı hastalıkları önlediği, eksikliğinin ise hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir.

D Vitamini eksikliğinde, hipergliseminin yanı sıra, HbA1C düzeyinde ve insülin direnci insidansında artış görülmüştür. Cade ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (7).

D vitamini, dislipidemi ve insülin direnci arasında var olan olası ilişkiler ilerde ilgili hastalıkların erken tanı almasını ve erken tedavisini sağlayabileceği gibi,

hastalıklara bağlı komplikasyonları ve diğer kayıpları da azaltabilecektir. Bu yüzden D vitamini, dislipidemi ve insülin direnci arasındaki iliğkinin net olarak ortaya konulması gerekmektedir.

Bu alığmada Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dâhiliye Polikliniği'ne bağvuran, herhangi bir hastalığı olmayan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olan ve D vitamin düzeyleri ölçülen kiğilerin, D vitamin düzeyleri ile dislipidemi ve insülin direnci arasındaki iliğkinin incelenmesi amalanmığtır.



4.GENEL BİLGİLER

4.1. D Vitamini

D vitamini vücutta sentezlenebilen ve tıpkı A, E ve K vitaminleri gibi yağda eriyen bir vitamindir. İnsan vücudunda iki temel fonksiyon görmektedir. Bunlardan birincisi kalsiyum döngüsüdür. Bu döngüyle de ilişkili olan ikinci vazifesi kemik metaboloizmasını düzenlemektir (8). İnsanlar D vitaminini besinlerden D3 (Kolekalsiferol) ve D2 (Ergokalsiferol) olarak alırlar (9).

4.1.2. D Vitamininin Sentezi ve Yapısal Özellikleri

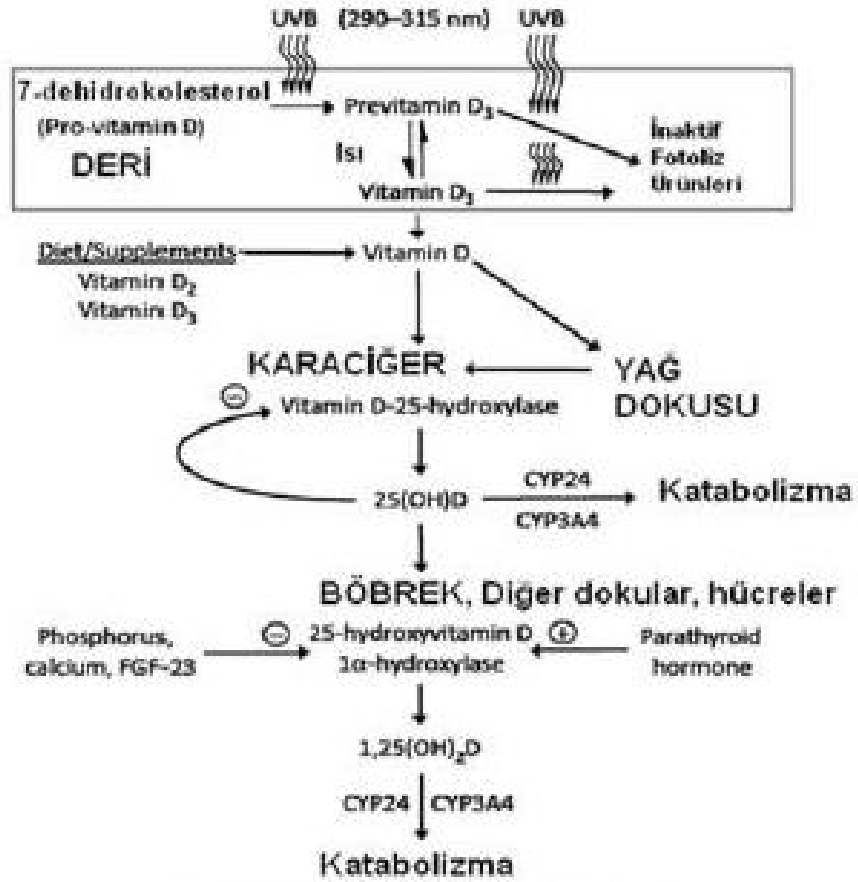
İlk olarak D vitamini öncülü olan provitamin D3 (7 dehidrokolesterol), güneş ışığının etkisiyle (bilhassa ultraviyole B etkisiyle) previtamin D3'e dönüşmektedir. Daha sonra previtamin D3 vitamin D'ye izomerize olarak dermal kapiller damarlardan dolaşıma geçerek dolaşımda vitamin D bağlayıcı protein olan DBP'ye bağlanır ve bu şekilde karaciğere ulaşır. Karaciğerde CYP27 enzimi aracılığıyla 25-hidroksilasyona uğrayarak 25 (OH) vitamin D'ye (kalsidiol) dönüşür. Bu form henüz D vitamininin vücuttaki aktif şekli değildir. Fakat vücuttaki vitamin D depoasunu göstermesi bakımından önemlidir. 25 (OH) vitamin D, karaciğerden dolaşıma geçerek böbreğe ulaşır ve 1-alfa hidroksilaz: CYP27B1 enzimi aracılığıyla 1- α hidroksilasyona uğrar. Bu şekilde vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)₂ D3 oluşur (10).

Renal dokudaki 1-alfa hidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon (PTH) tarafından kontrol edilmektedir. Yapılan çalışmalarda 1-alfa hidroksilaz enziminin böbrek dışında bağırsak, epidermis, makrofajlar, prostat, meme, pankreas ve paratiroid bezinde de bulunduğu; dolayısıyla böbrek dışı dokularda da 25 (OH) D

vitamini düzeylerinin yeterli olmasının aktif D vitamini üretimi için gerekli olduğu gösterilmiştir(11).

1,25 (OH)₂ D₃ vitamin D'nin aktif formu olmasına rağmen yarı ömrü çok kısa olduğundan (4-6 saat) vücuttaki D vitamininin değerlendirilmesinde iyi bir ölçüt olarak gözükmemektedir. Bu yüzden 25-OH vitamin D düzeyi kullanılır.

Serum ve dokularda kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) seviyesinin artışı fibroblast growth factor 23 (FGF23)'ün CYP27B1 ekspresyonunu baskılayarak 1-alfa hidroksilaz aktivitesini inhibe ederken, PTH ve düşük Ca/P düzeyleri ise 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak 1,25(OH)₂ D₃ üretimini artırır(11). 1,25(OH)₂ D₃'ün inaktivasyonu böbrekte 24 hidroksilasyon (24-hidroksilaz: CYP24A1 aracılığıyla) ile 24,25 (OH)₂ D₃'e dönüşmesi ile gerçekleşir. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve kalsitriol CYP24A1 ekspresyonunu artırırken, hipokalsemi ve PTH azaltır. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve kalsitriol CYP24A1 ekspresyonunu artırırken, hipokalsemi ve PTH azaltır (11).



Şekil 1. D Vitamini Metabolizması

D vitamini aktif formu olan 1,25 (OH) vit D'nin yarılanma ömrü 3-5 gündür, 25 (OH) vitamin D'den farklı olarak yağ dokusunda birikmez. D vitamini ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir. Oral yolla alınan vitamin D parenteral uygulamaya göre plazma 25 (OH) vitamin D düzeyininin daha hızlı ancak daha kısa süre artışına neden olmaktadır(12). Tüm vücutta hafif derecede eritem oluşturacak derecede güneş ışığına maruz kalma sonucunda kan vitamin D düzeylerinde saptanan artış, oral yoldan alınan 10.000 - 25.000 IU vitamin D alınmasına eşdeğerdir(13).

4.1.3. D Vitamini Eksikliği

Serum 25-OH vitamin D düzeyleri, vücut vitamin D depolarının göstergesi olarak kullanılır. Buna göre 30 ng/ml ve üzeri vitamin D düzeyi yeterli kabul edilmektedir. Sınır değerler şu şekildedir:

- 10 ng/ml altı =Şiddetli D vitamini eksikliği
- 10-19 ng/ml= D vitamini eksikliği
- 20-29 ng/ml =D vitamini yetmezliği
- 30 ng/ml üzeri =Normal D vitamini düzeyi olarak değerlendirilir (2).

Epidemiyolojik çalışmalarda 25-OH vitamin D serum konsantrasyon düzeyini 75-110 nmol/L (30-44 ng/mL) aralığında tutmanın insan sağlığına ek faydaları olabileceği gösterilmiş ve birçok kanser tipi, otoimmün hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları risklerinde azalma olabileceği öne sürülmüştür(14).

Kuzey bölgelerinde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, 70 yaş üstü erişkinler, geleneksel olarak kapalı giyinen toplumlarda yaşayanlar, kapalı alanlarda uzun vakit geçirenler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanan kişiler D vitamini eksikliği açısından risk altındadırlar. Vitamin D eksikliği nedenleri tablo 1 de

belirlenmektedir. Obezlerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle obez olmayan kişilere göre vitamin D düzeyleri obezlerde daha düşük bulunmaktadır(15). Ancak yapılan çalışmalar D vitamini ve obezite ilişkisini net olarak ortaya koyamamaktadır (16). Bu ilişkinin kurulamamış olmasının muhtemel nedeni gerek D vitamini eksikliği gerekse obezitenin birbirleri dışında pek çok faktörden etkilenmesi olabilir.

Tablo 1. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

| | |
|---|---|
| D vitamini Eksikliği | Azalmış 1 α-hidroksilasyon |
| Ciltte azalmış yapım | Hipoparatiroidizm |
| Diyette eksiklik | Böbrek yetmezliği |
| Malabsorbsiyon | Ketokonazol kullanımı |
| D vitamininin artmış kaybı | 1 α -hidroksilaz mutasyonu |
| Artmış metabolizma(barbituratlar, fenitoin, rifampin) | Onkojenik osteomalazi |
| Bozulmuş enterohepatik dolaşım | X'e bağlı hipofosfatemik rikets |
| Azalmış 25 hidroksilasyon | Hedef organ direnci |
| Karaciğer hastalığı | D vitamini reseptör mutasyonu |
| İzoniazid kullanımı | Fenitoin |

4.1.4. Vitamin D Eksikliği Prevalansı

Son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki olduğu ispatlanmıştır. (17) Bu durum endişe vericidir çünkü gözlemsel çalışmalara göre sanayileşmiş ülkeleri içeren dünyanın kuzey bölgelerinin birçoğunda D vitamini yetersizliği yaygındır (18). D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir (19). İngiltere'de 2010 yılında yapılan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50'sinden fazlasında D vitamini yetersizliği, %16'sında da ciddi D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir(20). Daha çok güneş almasına rağmen aynı sorun maalesef ülkemiz için de geçerlidir. Uçar ve arkadaşlarının yaptıkları bir

çalışmada; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir (21).

Ankara'da üçüncü basamak bir eğitim araştırma hastanesine başvuran hastalardaki D vitamini prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların D vitamini düzeyleri ortalaması $22,80 \pm 13,27$ ng/mL, kadınlarda $22,49 \pm 13,88$ ng/mL, erkeklerde $23,75 \pm 10,57$ ng/mL bulunmuştur. Hasta sonuçları yüzde olarak değerlendirildiğinde tüm hastaların %47'si, kadınların %50'si ve erkeklerin de %38'i D vitamini eksikliği için tanımlanan değerlerin (< 20 ng/mL) altında tespit edilmiştir. D vitamini yetersizliği için kabul edilen 20-30 ng/mL için bu değerler sırasıyla; %28, %26 ve %33, optimal düzey olan >30 ng/mL ise sırasıyla; %25, %24 ve %29'dur. D vitamini düzeylerinde cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (22).

4.2. Lipidler

4.2.1. Lipidlerin Sınıflandırılması

4.2.1.1 Kolesterol

Kolesterol oldukça hidrofobik bir bileşiktir. Kolesterol 4 birleşik hidrokarbon halkasından ve 8 karbonlu dallanmış hidrokarbon zincirinden oluşur. Vücutta çok sayıda önemli fonksiyona sahiptir. Hücre membranının başlıca komponentidir ve membran akışkanlığını sağlar, aynı zamanda safra asitlerinin, steroid hormonların ve D vitamininin öncül maddesidir. Dolayısıyla vücuttaki tüm hücrelere sürekli olarak kolesterol sağlanması kritik önem taşır. Plazma kolesterolünün çoğu esterleşmiş durumdadır ve bu durum yapılarını serbest kolesteroldan bile daha hidrofobik hale getirir. Hidrofobik özelliğinden dolayı kolesterol ve esterleri ya bir lipoprotein partikülünün bileşeni olarak proteinle birlikte ya da safradaki fosfolipidler ve safra tuzları tarafından çözülmüş halde taşınmaktadır (23).

4.2.1.2. Trigliserid (TG)

Trigliseritler, 3 yağ asidi molekülü tarafından esterleşmiş gliserol molekülünden oluşur. Digliseritler (diçilgliserol) iki yağ asiti, monogliseritler ise sadece bir yağ asiti tarafından esterleşmiş gliserolden oluşurlar. Trigliseritler indirgenmiş olduklarından metabolik enerjinin yoğun depolarıdır. Vücut lipidlerinin büyük bir kısmını trigliseridler oluşturmaktadır. Yağ asitlerinin depo şekli olan trigliseridler omurgalıların karaciğer, bağırsak ve yağ dokusu hücrelerinde aktif olarak sentez edilmektedir. Yağ hücrelerinde veya lipoproteinlerde hidrolize olduklarında, enerji kaynağı olarak serbest yağ asiti salarlar (24).

4.2.1.3. Fosfolipidler (FL)

Fosfolipilerin yapısında bulunan fosfat grubu, oluşturduğu iki ester bağından birincisini gliserol ile yaptığı gliserofosfolipidler, sfingozin ile yaptığı ise sfingofosfolipidler meydana gelmektedir. Hücrel membranların en önemli bileşiklerinden olan fosfolipidler salgı bezlerinde, plazmada, yumurta sarısında, baklagillerin tohumlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Eritrosit membran lipidlerinin %40, mitokondri iç membranının %95 kadarını oluşturmaktadır (24).

4.2.1.4. Yağ Asitleri (YA)

Yağ asitleri, hidrofilik terminal karboksil grubu içeren, hidrofobik hidrokarbon zincirinden oluşan amfipatik bileşiklerdir. Doymuş yağ asitleri çift bağ içermez (tüm karbon atomları hidrojen ile tamamen doymuştur). Doymamış yağ asitleri ise bir (tekli doymamış YA) veya daha fazla (çoklu doymamış YA) çift bağ içerirler (25).

4.2.2. Lipoproteinlerin Sınıflandırılması

Lipoproteinler, lipidlerin (kolesterol, trigliseridler ve yağda eriyen vitaminler) taşınmasında gerekli olan protein kompleksleridir (26). Serbest yağ asitleri dışındaki tüm lipidleri taşırlar. Lipoproteinler, hidrofobik bir lipid merkez (trigliserid veya kolesterol esteri) ve etrafında hidrofilik bir kılıftan (fosfolipidler, serbest kolesterol, sfingomyelin ve apolipoproteinler) meydana gelen partiküllerdir. Dışta polar, içte nötral lipidler bulunur (27).

Lipoproteinlerin çoğu globüler yapıdadır. Bu partiküllerin bir araya gelmesinde çekirdeklerinde bulunan lipidlerin apolipoproteinlere nonkovalent olarak bağlanması etkilidir. Apoproteinler (apo) de hidrofilik protein taşıyıcıları olup suda çözünmeyen lipidlerin taşınması için gereklidir (28). Lipoproteinler; lipidleri organ ve dokulardan vücut sıvılarına taşır, vücut sıvılarından da organ ve dokulara taşırlar. Diyetteki kolesterol, uzun zincirli yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminlerin emilimine aracılık ederler. İlaçlar (probukol, siklosporin vb.), bazı virüsler ve bazı antioksidan enzimler(paraoksanaz, trombosit kökenli aktive edici faktör, hidrolaz) gibi birçok maddeyi taşırlar (27).

Lipoproteinler çap, yoğunluk, lipid içeriği, apolipoproteinleri, elektroforezdekigöçleri ve diğer faktörlere bağlı olarak farklılık gösterirler. Bu açıdan farklı şekilde sınıflandırılabilirler. Agaroz jel elektroforezindeki elektrik yüklerine bakıldığında şilomikronlar (ŞM)orijinde; şilomikron kalıntıları ve ara yoğunluklu lipoprotein (IDL) yavaş pre-β bandında; lipoprotein (a) ve VLDL pre-β bandında; LDL β bandında; HDL α bandında yer alır. Apoprotein parçalarına göre alfabetik olarak apo-A, apo-B, apo-C, apo-D, apo-E olarak ayrılmışlardır. (29)En yaygın gruplama ise yoğunluklarına göre yapılmaktadır. Lipoproteinpartikülünün dansitesi partikülde bulunan lipid ve proteinlerin rölatif miktarları ileilişkilidir. Saf yağın yoğunluğu sudan azdır. Dolayısıyla lipoproteinlerinyoğunluğu, içinde lipid oranı arttıkça azalır. En hafifinden (lipid içeriği fazla,protein içeriği az) en yoğununa doğru sıralama şöyledir: ŞM, VLDL, IDL, LDL,HDL (30).

4.2.3. Dislipidemi

Dislipidemi kan yağlarının olması gerekenden fazla veya az olması durumudur. Aterosklerozis ve diğer damar hastalıklarının risk faktörü olduğu için

büyük önem taşımaktadır. Aslında bu yapılar lipid ve protein komplekslerinden oluşan yapılardır ve bunlara lipoprotein denilir. Lipoproteinlerdeki miktar ve nicelik farklılıkları dislipidemilerin nedenidir. Lipoproteinlerin içerikleri birazdan da anlatılacağı gibi büyük değişkenlik gösterir ve bu yapıların genetik mekanizmaları da karmaşıktır. Dislipidemisi olanlarda, olmayanlara göre 15 yıl içerisinde makrovasküler hastalık riski 8 kat daha fazladır (31).

4.2.3.1. Dislipidemilerin Sınıflandırılması

Dislipidemiler primer ve sekonder dislipidemiler olarak sınıflandırılır. Primer bozukluklar genetik nedenlere bağlanırken sekonder olanlar eşlik eden hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Lipoprotein bozukluğuna genetik diyebilmemiz için sekonder nedenleri dışlamamız gerekmektedir. Yetişkinlerde, sekonder hiperlipideminin en önemli nedenleri, diyet, alkol alımı, oral kontraseptif, metabolik sendrom ve ilişkili hastalıklar ve farmakolojik ajanlardır (ör: tiazid diüretikler, steroidler ve beta-blokerler). Sekonder dislipidemi en çok metabolik sendrom hastalıkları dediğimiz pek çok durumun (abdominal obezite, yüksek kan basıncı, bozulmuş glukoz toleransı) bir arada olduğu hastalıklarda görülür (32).

4.2.3.1.1. Primer dislipidemiler

Primer dislipidemiler, farklı fenotipleri içeren çok heterojen bir "hastalıklar" grubudur ve kalıtım biçimleri de birbirinden farklılık göstermektedir. Söz konusu fenotipler, monogenik kalıtım gösteren sendromlar veya poligenik kalıtım gösteren multifaktöriyel hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Primer dislipidemiler etyolojik nedenlerin daha iyi anlaşılabilmesi için Frederickson tarafından sınıflandırılmıştır (tablo 2). Bu sınıflandırma lipoprotein, kolesterol ve trigliserid kan düzeylerine göre yapılmıştır. Frederickson fenotipleri I, IIa, IIb, III, IV ve V olarak sınıflandırılırken, bu fenotipler yine hiperkolesterolemi (IIa), kombine hiperlipidemi (IIb, III, IV) ve hipertrigliseremi (I, V) olarak gruplandırılır. Ailevi şilomikronemide (I) kalıtım otozomal resesif iken, hiperkolesterolemiler (IIa) otozomal dominant veya resesif geçiş göstermektedir. Ailevi kombine hiperlipidemilerde (IIb) ise kalıtsal

geçişin yüksek penetranslı otozomal dominant ve/veya poligenik olduğu düşünülmektedir. Disbetalipoproteinemi (III), primer hipertrigliseremi (IV) ve miks hiperlipidemilerde ise poligenik kalıtım söz konusudur(33).

Tablo 2. Primer Dislipidemilerde Fredrickson Sınıflaması

| Tip | Diğer isimleri | Kusur | Artan lipoprotein | Semptomlar ve bulgular* | Santrifüj sonrası serum |
|-------|---|---|-----------------------|--|--|
| Tip 1 | Tip 1a-Buerger-Gruetz Sendromu/ Ailesel Şilomikronemi | LPL aktivitesinde azalma | Şilomikronlar | Karın ağrısı Lipemia retinalis Eruptif ksantomlar* Hepatosplenomegali | Krema benzeri üst tabaka |
| | Tip 1b-Ailesel Apoprotein CII eksikliği | ApoCII bozukluğu | | | |
| | Tip 1c | Kanda LPL inhibitörü varlığı | | | |
| Tip 2 | Tip 2a-Ailesel Hiperkolesterolemi | LDL reseptör eksikliği | LDL | Ksantelazma* Arkus cornea* Tendon ksantomları* | Berrak |
| | Tip 2b-Ailesel Kombine Dislipidemi | Azalmış LDL reseptörü artmış ApoB | LDL, VLDL | | |
| Tip 3 | Ailesel Disbetalipoproteinemi | ApoE2 sentez kusuru | IDL | Tuboerüptif Ksantomlar, Palmar Ksantomlar* | Bulanık |
| Tip 4 | Ailesel Hipertrigliseridemi | Artmış VLDL üretimi ve azalmış yıkımı | VLDL | Pankreatit | Bulanık |
| Tip 5 | | Artmış VLDL üretimi ve azalmış LPL aktivitesi | VLDL ve şilomikronlar | | Krema benzeri üst tabaka, bulanık alt tabaka |

4.2.3.1.2. Sekonder dislipidemiler

Birtakım hastalıklarda plazma lipoprotein seviyesi değişmekte ve dislipidemi dediğimiz tablo oluşmaktadır. Daha önceden de dediğimiz gibi dislipidemi tedavisi başlamadan önce sorunun primer mi, sekonder mi olduğunun tespit edilmesi önemlidir. Başlıca sekonder dislipidemi nedenleri tablo sunulmuştur.

Tablo 3. Sekonder Dislipidemi Nedenleri

| |
|---|
| Obezite |
| Sedanter Yaşam |
| Tip 2 Diabetes Mellitus |
| Hipotiroidi |
| Kronik Böbrek Hastalığı |
| Aşırı Alkol Tüketimi |
| Primer Biliyer Siroz ve Diğer Kolestatik Karaciğer Hastalıkları |
| Nefrotik Sendrom |
| Romatoid Artrit ve Diğer Kollajen Doku Hastalıkları |
| HIV Enfeksiyonu |
| İlaçlar |

Genel olarak TK \geq 200 mg/dl, TG \geq 150 mg/dl, HDL \leq 50 mg/dl, LDL \geq 160 mg/dl kriterlerinden bir veya daha fazlasının saptanması ile dislipidemi tanısı konur (31). Bir de ATP III sınıflandırması vardır (34). Bu sınıflama aşağıda verilmiştir.

Tablo 4. Lipid Parametrelerinin ATP III Sınıflandırması

| | Optimal | Normal | Sınırdaki yüksek | Yüksek |
|-------|-------------|-------------------------------------|------------------|-------------|
| TK | | < 200 mg/dl | 200-239 mg/dl | > 240 mg/dl |
| LDL-K | < 100 mg/dl | < 130 mg/dl | 130-159 mg/dl | > 160 mg/dl |
| HDL-K | | Erkek > 40mg/dl Kadın > 50 mg/dl | | > 60mg/dl |
| TG | | < 150 mg/dl | 150-199 mg/dl | > 200 mg/dl |

4.3. İnsülin

İnsülin, moleküler ağırlığı 5,8 kilodalton (kDa) olan, polipeptit yapılı ve plazma glukozunun düzenlenmesinde glukagon ile birlikte rol oynayan önemli bir hormondur. Kan şekerini düşürücü etki yapar. Pankreasın hormonal salgı birimleri olan langerhans adacıklarından salgılanan insülinin adı da Latince'de "ada" anlamına gelen "insula" sözcüğünden türetilmiştir. İnsülin salınımı pulsatildir. Açlık durumunda bazal insülin düzeyi 10 U/ml civarındayken yemekten 8-10 dakika sonra

insülin düzeyi artmaya başlayarak 30-45 dakikanın sonunda en yüksek düzeye ulaşır. Buna cevap olarak postprandial plazma glukozu hızlı düşer ve glukoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (35).

4.3.1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtızsızlıktır. İnsülin direnci; tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiovaskuler hastalıkların önemli bir komponentidir (36). Bu çalışmada HOMA-R>2,5 olması insülin direnci olarak kabul edilmiştir (37).

4.3.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi

Klinikte insülin direnci ölçmede kullanılabilecek yöntemler şunlardır:

1. İnsülin, glukoz, C-peptid oranları
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
3. Glikozun sürekli infuzyon modeli (CIGMA)
4. Minimal model ile sık örnekli i.v. glukoz tolerans testi
5. İnsülin tolerans testi
6. HiperinsülinemikÖglisemikKlemp Testi (HECT)
7. Homeostasis Model Assesment (HOMA)
8. Tüm vücut insülin duyarlılık indeksi (TVİDİ) (38)

Bu çalışmada bu yöntemlerden HOMA yöntemi kullanılmış olup yöntem ayrıntılı olarak aşağıda anlatılmıştır.

4.3.2.1. Homa Modeli

Homa modeli açlık plazma insülin ve glukoz düzeyleri kullanılarak insülin duyarlılığını ölçme yöntemidir. Dolaylı olarak da pankreas beta hücre fonksiyonunu

göstermektedir. Glukoz ile insülin arasındaki denge başlıca karaciğer ve pankreas beta hücreleri arasındaki hormonal geri bildirim ile sürdürülür (39).

HOMA, β hücresi fonksiyonu ve insülin duyarlılığının, anormal glukoz toleransı olan kişilerle karşılaştırılmasına olanak sağlaması ve gelecekte anormal glukoz toleransı gelişecek kişilerde izlem amaçlı verilerin toplanmasını sağlamasından dolayı, insülin duyarlılığı ve β hücresi fonksiyonunu değerlendirmek için yararlıdır (40).

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

4.3.3. İnsülin Direnci Fizyopatolojisi

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

İnsülin geninde mutasyonlar sonucu anormal beta hücre salgı ürünlerinden doku düzeyinde istenen sonuç sağlanamaz (41). Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikoları ve insülin reseptör antikoları gibi insülin antagonisti hormonlarda insülin direncine katkıda bulunur (42).

İskelet kası lif tipi ve kapiller dansitesinin 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 (43).

Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptörlerde oluşan mutasyonlar sorumludur. Tip 2 diyabette insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur (42).

İnsülin direnci oluşumunda post reseptör düzeyindeki defektler büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bunlar; insülin tirozinkinaz aktivitesinin azalması, reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler, glukoz transportunda azalma, glukozfosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma ve glikoliz veya glukozoksidasyonunda oluşan defektlerdir.

Tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, esansiyel hipertansiyon, polikistik over sendromu, alkolik olmayan yağlı karaciğer, bazı kanserler ve uyku apnesi insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili klinik sendromlardır.

4.3.4. İnsülin Direnci Etiyolojisi

İnsülin direncine sebep olan genetik bozukluklar tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte poligenik olduğu düşünülmektedir. Tanımlanabilen nokta mutasyonlar arasında leptin reseptörü, IRS-1 geni ve PPAR- γ (peroksizomproliferatöraktivatör reseptör gamma) sayılabilir. Tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastaların birinci derece akrabalarında insülin direnci %45 görülürken, ailesinde Tip 2 DM olmayanlarda bu oran %20'dir (44).

İnsülin antagonisti hormonlarının artışı, post reseptör olayları etkileyerek insülin etkilerini tersine çevirir. Glukokortikoidler, beta blokerler ve yüksek doz tiazid diüretikler de insülin direncine neden olabilir. (45)

Puberte ve gebelik dönemlerindeki hormonal değişim ve yaşlanmanın da insülin duyarlılığı üzerine etkisi vardır. Sedanter yaşam biçimi insülin direnci gelişimi artırırken, fiziksel aktivite insülin direnci gelişimini azaltır (46).

Kronik inflamasyon sürecinde rol alan pro-inflamatuvar sitokinlerin birçoğu insülin direnci etiopatogenezinde yer alır. İnsülin direnci olan kişilerde başta TNF- α ve IL-6 olmak üzere IL-1 β , IL-17, IL-8, IL-10, TGF- β gibi birçok sitokin plazma düzeyi yüksek bulunmuştur. İnsüline en dirençli grup ile en duyarlı grup arasında IL-6 düzeyi bakımından 5 kat fark bulunmuştur (47).

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

Özetle insülin direnci sebebi olan fizyolojik nedenleri puberte, yaşlılık, hamilelik, uzun süreli yatak istirahadı, ilaçlar (steroid, beta blokerler, diüretik, oral kontraseptif) sayabiliriz. Metabolik nedenlere tip 2 diyabetes mellitus ve kontrolsüz tip 1 diyabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, ağır malnütrisyon, obezite, hiperinsülinemi, aşırı alkol kullanımı, dislipidemi örnek verilebilir. Endokrin neden olarak tirotoksikoz, hipotiroidi, cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, polikistik over sendromu sayılabilir. Bunlar dışında insülin direncine neden olan; esansiyel hipertansiyon, kronik üremi, kronik karaciğer yetmezliği, romatoid artrit, kronik kalp yetmezliği, myotonik distrofiler, neoplastik kaşeksi, kronik inflamasyon, travma, yanık, sepsis, cerrahi, sigara kullanımı, enfeksiyonlar, sedanter yaşam gibi pek çok neden vardır.

4.3.5 İnsülin Direnci Prevalansı

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada insülin direnci erkeklerde ve kadınlarda benzer şekilde %25 bulunmuştur. İnsülin direnci; bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glukozu (IFG) olanlarda, erkeklerde %58, kadınlarda %59'dur. Diyabet tanılı hastalarda ise erkeklerde %87, kadınlarda %89 oranında insülin direnci görülmektedir. İnsülin direnci yaşla birlikte artış göstermektedir. Fakat bu durum diyabet hastaları için geçerli değildir (48).

Onat ve arkadaşların 2001 ve 2003 yıllarında Türkiye genelinde yaptığı TEKHARF (Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması) çalışması taramalarında hastaların açlık kan şekeri ve insülin düzeyine bakılmış, katılan 1534 kişide HOMA (Homeostasis Model Assesment of Insülin Resistance) formülü kullanılarak insülin direnci varlığı araştırılmış ve sonuçlar 2009 yılında açıklanmıştır. Türkiye'de metabolik sendrom bulunmayan normal glukoz regülasyonlu yetişkinlerde insülin direnci prevalansı ortalama %21 olup kadın ve erkeklerde eşit sıklıktadır. Ancak metabolik sendromu olan hastalarda artarak kadınlarda %32,5, erkeklerde %45,5'e yükselmektedir (ortalama %36). İnsülin direnci değerleri erkekte 30'lu yaşlardan itibaren yüksek bulunup yaşlanmayla anlamlı biçimde artmazken, kadınlarda doğurganlık döneminde düşük bulunup, yaşlanma ve menopozla birlikte anlamlı şekilde artmaktadır (49).

4.3.6. D Vitamini ve İnsülin Direnci İlişkisi

Yapılan çalışmalarda glukoz toleransı ve vücut kütle indeksi normal kişilerde de vitamin D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. D vitamini düşüklüğünün diyabet ve metabolik sendrom için bir risk faktörü olduğu; dolayısıyla insülin direnci ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (50).

D vitamini eksikliğinde pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı azalmaktadır. Diyetle alınan D vitamini desteği bozulmuş insülin salınımını düzeltmekle beraber proinsülinin insüline dönüşümünü de arttırmaktadır. D vitamini düzeyinin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye çıkması insülin duyarlılığını %60'a kadar arttırmaktadır. İnsülin direncindeki azalma pankreas beta hücreleri üzerindeki yükü azaltarak bozulmuş glukoz toleransını düzeltebilir (51).

4.3.7. Yağ Asitleri, Lipid Metabolizması ve İnsülin Direnci İlişkisi

Yüksek kan glukoz seviyesi glukojenezi uyarır. İnsülin direnci varlığında, dolaşımdaki serbest yağasidi düzeyi artar. Periferdeki yağ asidi klirensi azalır. Obez, insülin direnci olan ve tip 2 DM'lu hastalarda insülinin serbest yağ asitleri üzerine olan baskılayıcı etkisi bozulmuştur (52). Serbest yağ asitlerinin artışı, insülinin antilipolitik etkisini engelleyerek lipolize neden olur. İnsülin direnci ile non-adipoz dokulara artan serbest yağ asit transferi sonucunda TG sentezi ve karaciğerden VLDL atılımı artmaktadır (53). VLDL, HDL seviyesini düşürür ve küçük, yoğun LDL-K parçacıklarının oluşmasına neden olur. HDL içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki trigliseridler HDL'ye taşınır(54). Yapısındaki trigliserid miktarı artan HDL, hepatiklipaz etkisiyle parçalanır ve plazma düzeyi azalır. İnsülin direncinde LDL kolesterol düzeyi genellikle artmaz. Ancak, LDL içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki trigliseridler de LDL'ye taşınır ve yapısında değişiklik olur. Sonuç olarak, insülin direncinde, trigliserid, apo-B düzeyi artar, HDL ve Apo-A1 düzeyleri azalır. Hipertrigliseridemi, düşük HDL ve küçük, yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile kardiovasküler hastalık riski artar (55).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışmanın Tipi

Bu çalışma 01.01.2016 ve 31.03. 2016 tarihleri arasında Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Genel Dâhiliye Polikliniği'ne başvuran hastaların dosyaları taranarak gerçekleştirilen retrospektif tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırmaya vitamin D düzeyleri ölçülen ve bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 249 sağlıklı kişinin dosyası retrospektif olarak alınmıştır.

5.2. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1 Ocak 2016 ve 31 Mart 2016 tarihleri arasında iç hastalıkları genel dâhiliye polikliniğine herhangi bir sebepten gelmiş, bilinen kronik hastalığı olmayan, karaciğer ve böbrek testleri normal sınırlarda yer alan ve çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış kişiler çalışmaya alınmıştır.

5.3. Hariç Tutulma Kriterleri

1 Ocak 2016 ve 31 Mart 2016 tarihleri arasında iç hastalıkları genel dâhiliye polikliniğine herhangi bir sebepten gelmiş, bilinen kronik hastalığı olmayan, karaciğer ve böbrek testleri normal sınırlarda yer alan ve çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış kişiler dışında kalanlar çalışmaya alınmamıştır.

5.4. Araştırmanın Değişkenleri

5.4.1. Bağımlı Değişkenler

- Boy
- Kilo
- BMI (vücut kütle indeksi)
- Plazma ALP düzeyi
- Plazma kalsiyum düzeyi
- Plazma fosfor düzeyi
- Plazma PTH düzeyi
- Plazma vitamin D düzeyi

- Plazma LDLdüzeyi
- Plazma trigliserid düzeyi
- Plazma total kolesterol düzeyi
- Plazma HDLDüzeyi
- Plazma HbA1c Düzeyi
- Plazma açlık glukozu
- Plazma insülin düzeyi
- Homa Ir
- Plazma AST düzeyi
- Plazma ALT düzeyi
- Plazma üre düzeyi
- Plazma kreatinin düzeyi
- İnsülin direnci varlığı

5.4.2. Bağımsız Değişkenler

- Cinsiyet
- Yaş grupları
- Vitamin D grupları
- Lipid parametreleri

5.5. Araştırmada Kullanılan Araç Gereçler

Serum 25-Hidroksivitamin D(25(OH)D), insülin, HbA1c, Parathormon düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi.

Serum AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, LDL,Trigliserid, Total Kolesterol, HDL düzeyleri, Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analizcihazı ile tayin edildi.

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.

5.6. Araştırmanın Uygulama Şekli

Araştırma, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olan araştırmacı tarafından İç Hastalıkları Genel Dâhiliye Polikliniğine 1 Ocak 2016 – 31 Mart 2016 tarihleri arasında başvuran bilinen kronik bir hastalığı olmayan, karaciğer ve böbrek testleri normal, çalışmaya katılmayı sözel ve yazılı kabul etmiş tüm hastalar üzerinden gerçekleştirilmiştir.

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

5.7. Etik Kurul İzni

Bu araştırma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 26.10.2016 tarih, 08 numaralı oturum, 120 sayı numaralı etik kurul kararınca izin alınmıştır.

5.8. Veri Girişi ve Verilerin Düzenlenmesi

Araştırma verileri, Nisan 2016'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.

Yaş grupları karşılaştırma yapabilmek için 18-35 yaş, 36-50 yaş ve 50 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Vitamin D değerleri sınır değerlere göre gruplara ayrılmış ve bu şekilde incelenmiştir. Buna göre normal, vitamin D yetmezliği, vitamin D eksikliği, şiddetli vitamin D eksikliği olmak üzere 4 grup oluşmuştur.

Tablo 24'te D vitamini grupları 20 ng/ml'nin altı eksiklik, 20 ng/ml ve üzeri normal kabul edilerek analize dâhil edilmiştir.

5.9. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel 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 düzeltmeli 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 3'de sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 5. Korelasyon Katsayısına Göre İlişki Durumu (56)

| 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 249 kişiden 84'ü (%33,7) erkek iken, 165 (%66,3) kişi kadındır. Katılımcıların yaş ortalaması $46,69 \pm 13,26$ 'dır (Ortanca yaş: 49, minimum 18, maksimum 75). Yaş gruplarına ayırdığımızda 56 kişinin (%22,5) 18-35 yaş, 90 kişinin (%36,1) 36-50 yaş ve 103 kişinin (%41,4) 50 yaş üzeri olduğu görülmüştür. Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre boy, kilo ve BMI dağılımı tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Boy, Kilo ve BMI Dağılımı, Kars, 2016

| Cinsiyet ve Yaş Grupları | | Boy | Kilo | BMI |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Erkek | Ortalama | 171,9 | 78,5 | 26,5 |
| | Standart sapma | 6,5 | 9,5 | 2,9 |
| | Ortanca | 172,0 | 80,0 | 27,3 |
| | Minimum | 155 | 58 | 18,9 |
| | Maksimum | 190 | 107 | 32,7 |
| Kadın | Ortalama | 158,4 | 67,7 | 26,9 |
| | Standart sapma | 5,3 | 9,2 | 3,3 |
| | Ortanca | 159,0 | 67,0 | 27,4 |
| | Minimum | 145 | 43 | 16,9 |
| | Maksimum | 170 | 90 | 36,6 |
| P | | 0,000* | 0,000* | 0,493* |
| 18-35 Yaş Arası | Ortalama | 165,7 | 67,8 | 24,6 |
| | Standart sapma | 8,0 | 11,7 | 3,6 |
| | Ortanca | 165,0 | 67,5 | 25,2 |
| | Minimum | 152 | 43 | 16,9 |
| | Maksimum | 187 | 93 | 32,6 |
| 36-50 Yaş Arası | Ortalama | 164,6 | 73,0 | 26,9 |
| | Standart sapma | 8,5 | 9,4 | 2,5 |
| | Ortanca | 164,5 | 73,0 | 27,4 |
| | Minimum | 150 | 54 | 20,7 |
| | Maksimum | 190 | 107 | 32,5 |
| 50 Yaş Üstü | Ortalama | 160,1 | 71,8 | 27,8 |
| | Standart sapma | 8,2 | 10,5 | 2,9 |
| | Ortanca | 159,0 | 69,0 | 28,0 |
| | Minimum | 145 | 49 | 22,0 |
| | Maksimum | 180 | 94 | 36,6 |
| P | | 0,000** | 0,018** | 0,000** |
| Toplam | Ortalama | 163,0 | 71,3 | 26,7 |
| | Standart sapma | 8,6 | 10,6 | 3,2 |
| | Ortanca | 162,0 | 71,0 | 27,3 |
| | Minimum | 145 | 43 | 16,9 |
| | Maksimum | 190 | 107 | 36,6 |

p: Anlamlılık değeri, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Testi

Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre alp, kalsiyum, fosfor, pth, vitaminD dağılımları tablo 7’de verilmiştir. Vitamin D düzeyleri erkeklerde ortalama 15 ng/ml, kadınlarda 12,8 ng/ml’dir. D vitamin düzeyi 18-35 yaş grubunda ortalama 14,6 ng/ml, 36-50 yaş grubunda 13,2 ng/ml ve 50 yaş üstü grupta 13,3 ng/ml’dir. Kalsiyum ve PTH kadınlarda, vitamin D ise erkeklerde anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Yaş grupları arasında ise sadece ALP açısından fark vardır. Yaş arttıkça anlamlı şekilde ALP değerleri artmaktadır ($p=0,001$).

Tablo 7. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre ALP, Kalsiyum, Fosfor, PTH, Vitamin D Dağılımı, Kars, 2016

| Cinsiyet ve Yaş Grupları | | ALP | Kalsiyum | Fosfor | PTH | Vitamin D |
|--------------------------|----------------|----------------|---------------|---------|---------------|---------------|
| Erkek | Ortalama | 85,0 | 9,3 | 3,3 | 47,2 | 15,0 |
| | Standart sapma | 20,5 | ,3 | ,4 | 13,8 | 7,1 |
| | Ortanca | 83,5 | 9,4 | 3,3 | 43,5 | 13,0 |
| | Minimum | 48,0 | 8,3 | 2,3 | 17,0 | 4,0 |
| | Maksimum | 149,0 | 10,2 | 4,3 | 83,0 | 44,0 |
| Kadın | Ortalama | 80,0 | 9,2 | 3,4 | 54,8 | 12,8 |
| | Standart sapma | 25,4 | ,4 | ,4 | 18,9 | 7,4 |
| | Ortanca | 76,0 | 9,2 | 3,4 | 52,0 | 10,4 |
| | Minimum | 33,0 | 8,1 | 2,2 | 23,0 | 3,1 |
| | Maksimum | 210,0 | 10,4 | 5,2 | 131,0 | 38,0 |
| P | | 0,051* | 0,005* | 0,381* | 0,003* | 0,002* |
| 18-35 Yaş Arası | Ortalama | 73,9 | 9,2 | 3,4 | 50,3 | 14,6 |
| | Standart sapma | 21,2 | ,3 | ,4 | 16,6 | 8,7 |
| | Ortanca | 72,5 | 9,3 | 3,4 | 47,0 | 12,1 |
| | Minimum | 36,0 | 8,1 | 2,5 | 17,0 | 3,3 |
| | Maksimum | 135,0 | 10,2 | 4,5 | 91,0 | 44,0 |
| 36-50 Yaş Arası | Ortalama | 79,6 | 9,2 | 3,3 | 51,5 | 13,2 |
| | Standart sapma | 22,3 | ,3 | ,4 | 17,3 | 6,6 |
| | Ortanca | 76,5 | 9,2 | 3,2 | 51,0 | 11,1 |
| | Minimum | 33,0 | 8,3 | 2,3 | 23,0 | 3,6 |
| | Maksimum | 149,0 | 10,0 | 4,5 | 131,0 | 32,0 |
| 50 Yaş Üstü | Ortalama | 87,8 | 9,3 | 3,4 | 54,0 | 13,3 |
| | Standart sapma | 25,3 | ,4 | ,4 | 18,5 | 7,2 |
| | Ortanca | 87,0 | 9,3 | 3,4 | 52,0 | 12,2 |
| | Minimum | 44,0 | 8,2 | 2,2 | 23,0 | 3,1 |
| | Maksimum | 210,0 | 10,4 | 5,2 | 96,0 | 36,7 |
| p | | 0,001** | 0,245** | 0,062** | 0,478** | 0,737** |
| Toplam | Ortalama | 81,7 | 9,2 | 3,4 | 52,2 | 13,5 |
| | Standart sapma | 23,9 | ,3 | ,4 | 17,7 | 7,4 |
| | Ortanca | 80,0 | 9,3 | 3,4 | 50,0 | 11,7 |
| | Minimum | 33,0 | 8,1 | 2,2 | 17,0 | 3,1 |
| | Maksimum | 210,0 | 10,4 | 5,2 | 131,0 | 44,0 |

p: Anlamlılık değeri, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Testi

Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre LDL, trigliserid, total kolesterol ve HDL dağılımları tablo 8’de verilmiştir. Buna göre HDL kadınlarda, trigliserid ise erkeklerde anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Yaş grupları arasında ise LDL ve total kolesterol değerleri arasında istatistiksel açıdan fark vardır. Yaş grupları ikişerli kıyaslandığında LDL ve total kolesterol açısından farkın 18-35 yaş arası ile 36-50 yaş arası ve 18-35 yaş arası ile 50 yaş üzeri grupları arasında olduğu görülmüştür.



Tablo 8. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre LDL, Trigliserid, Total Kolesterol, HDL Dağılımı, Kars, 2016

| Cinsiyet ve Yaş Grupları | | LDL | Trigliserid | Total Kolesterol | HDL |
|--------------------------|----------------|----------------|---------------|------------------|---------------|
| Erkek | Ortalama | 117,7 | 140,1 | 187,9 | 42,2 |
| | Standart sapma | 28,6 | 65,1 | 32,4 | 11,0 |
| | Ortanca | 118,1 | 128,0 | 186,5 | 39,0 |
| | Minimum | 54,8 | 30,0 | 123,0 | 27,0 |
| | Maksimum | 198,0 | 370,0 | 277,0 | 74,0 |
| Kadın | Ortalama | 119,8 | 120,2 | 194,0 | 50,2 |
| | Standart sapma | 30,6 | 52,8 | 35,7 | 12,2 |
| | Ortanca | 122,4 | 114,0 | 196,0 | 49,0 |
| | Minimum | 36,6 | 29,0 | 101,0 | 27,0 |
| | Maksimum | 189,6 | 311,0 | 280,0 | 103,0 |
| p | | 0,425* | 0,023* | 0,093* | 0,000* |
| 18-35 Yaş Arası | Ortalama | 99,3 | 114,5 | 170,5 | 48,2 |
| | Standart sapma | 28,9 | 59,0 | 33,1 | 12,0 |
| | Ortanca | 100,5 | 102,5 | 169,0 | 47,5 |
| | Minimum | 51,2 | 32,0 | 101,0 | 29,0 |
| | Maksimum | 158,4 | 324,0 | 251,0 | 82,0 |
| 36-50 Yaş Arası | Ortalama | 123,4 | 130,6 | 196,3 | 46,8 |
| | Standart sapma | 30,0 | 56,0 | 35,5 | 10,9 |
| | Ortanca | 126,1 | 120,5 | 199,5 | 46,5 |
| | Minimum | 36,6 | 47,0 | 110,0 | 27,0 |
| | Maksimum | 187,2 | 311,0 | 270,0 | 77,0 |
| 50 Yaş Üstü | Ortalama | 126,0 | 130,6 | 199,9 | 47,7 |
| | Standart sapma | 25,7 | 58,5 | 29,9 | 13,8 |
| | Ortanca | 124,0 | 123,0 | 198,0 | 47,0 |
| | Minimum | 76,6 | 29,0 | 135,0 | 27,0 |
| | Maksimum | 198,0 | 370,0 | 280,0 | 103,0 |
| p | | 0,000** | 0,072** | 0,000** | 0,863** |
| Toplam | Ortalama | 119,1 | 126,9 | 192,0 | 47,5 |
| | Standart sapma | 29,9 | 57,8 | 34,7 | 12,4 |
| | Ortanca | 121,4 | 119,0 | 193,0 | 47,0 |
| | Minimum | 36,6 | 29,0 | 101,0 | 27,0 |
| | Maksimum | 198,0 | 370,0 | 280,0 | 103,0 |

p: Anlamlılık değeri, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Testi

Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre HbA1c, glukoz, insülin ve homa Ir dağılımları tablo 9’da verilmiştir. Buna göre cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmezken, yaş grupları arasında HbA1c ve glukoz açısından fark görülmüştür. Yaş arttıkça HbA1c ve açlık kan glukozunun arttığı görülmüştür. Erkeklerde insülin direnci ortalama 2,1, kadınlarda 2,3 bulunmuştur. Yaş gruplarında insülin direnci dağılımına baktığımızda 18-35 yaş grubunda 2,2, 36-50 yaş grubunda 2,2 ve 50 yaş üstü grupta ise 2,3 bulunmuştur.



Tablo 9. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre HbA1c, Glukoz, İnsülin, Homa Ir Dağılımı, Kars, 2016

| Cinsiyet ve Yaş Grupları | | HbA1c | Glukoz | İnsülin | Homa Ir |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Erkek | Ortalama | 5,4 | 92,8 | 9,1 | 2,1 |
| | Standart sapma | 0,3 | 7,4 | 5,2 | 1,3 |
| | Ortanca | 5,4 | 93,0 | 7,9 | 1,8 |
| | Minimum | 4,7 | 76,0 | 2,2 | 0,4 |
| | Maksimum | 6,0 | 122,0 | 32,0 | 8,3 |
| Kadın | Ortalama | 5,5 | 92,3 | 10,2 | 2,3 |
| | Standart sapma | 0,4 | 7,8 | 5,5 | 1,2 |
| | Ortanca | 5,5 | 93,0 | 9,2 | 2,0 |
| | Minimum | 4,1 | 73,0 | 1,8 | 0,3 |
| | Maksimum | 8,8 | 116,0 | 31,0 | 6,8 |
| p | | 0,349* | 0,795* | 0,079* | 0,085* |
| 18-35 Yaş Arası | Ortalama | 5,2 | 89,6 | 10,2 | 2,2 |
| | Standart sapma | 0,3 | 5,8 | 6,4 | 1,4 |
| | Ortanca | 5,2 | 90,0 | 8,3 | 1,8 |
| | Minimum | 4,1 | 78,0 | 2,6 | 0,6 |
| | Maksimum | 6,0 | 100,0 | 31,0 | 6,8 |
| 36-50 Yaş Arası | Ortalama | 5,5 | 92,4 | 9,5 | 2,2 |
| | Standart sapma | 0,4 | 8,5 | 5,2 | 1,2 |
| | Ortanca | 5,5 | 92,0 | 8,0 | 1,8 |
| | Minimum | 4,8 | 73,0 | 2,2 | 0,4 |
| | Maksimum | 8,8 | 122,0 | 32,0 | 7,4 |
| 50 Yaş Üstü | Ortalama | 5,5 | 94,0 | 10,0 | 2,3 |
| | Standart sapma | 0,2 | 7,5 | 4,9 | 1,2 |
| | Ortanca | 5,6 | 94,0 | 9,2 | 2,0 |
| | Minimum | 4,9 | 77,0 | 1,8 | ,3 |
| | Maksimum | 6,1 | 112,0 | 31,0 | 8,3 |
| p | | 0,000** | 0,004** | 0,575** | 0,357** |
| Toplam | Ortalama | 5,4 | 92,4 | 9,9 | 2,2 |
| | Standart sapma | 0,3 | 7,7 | 5,4 | 1,3 |
| | Ortanca | 5,5 | 93,0 | 8,6 | 1,9 |
| | Minimum | 4,1 | 73,0 | 1,8 | 0,3 |
| | Maksimum | 8,8 | 122,0 | 32,0 | 8,3 |

p: Anlamlılık değeri, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Testi

Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre AST, ALT, üre ve kreatinin dağılımları tablo 10'da verilmiştir. Buna göre tüm değerler erkeklerde anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Yaş arttıkça anlamlı şekilde üre değerleri artmaktadır ($p<0,05$). Kreatinin açısından ise fark 18-35 yaş arası ile 50 yaş üstü grup arasında bulunmuştur.



Tablo 10. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre AST, ALT, Üre, Kreatinin Dağılımı, Kars, 2016

| Cinsiyet ve Yaş Grupları | | AST | ALT | Üre | Kreatinin |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Erkek | Ortalama | 20,5 | 23,7 | 32,8 | 0,9 |
| | Standart sapma | 6,5 | 11,2 | 7,8 | 0,1 |
| | Ortanca | 19,0 | 20,0 | 31,5 | 0,9 |
| | Minimum | 12,0 | 8,0 | 15,0 | 0,6 |
| | Maksimum | 45,0 | 84,0 | 53,0 | 1,2 |
| Kadın | Ortalama | 18,2 | 17,9 | 28,8 | 0,7 |
| | Standart sapma | 5,7 | 8,3 | 10,4 | 0,1 |
| | Ortanca | 17,0 | 15,0 | 27,0 | 0,7 |
| | Minimum | 10,0 | 6,0 | 14,0 | 0,4 |
| | Maksimum | 45,0 | 52,0 | 81,0 | 1,3 |
| p | | 0,004* | 0,000* | 0,000* | 0,000* |
| 18-35 Yaş Arası | Ortalama | 20,0 | 20,6 | 24,3 | 0,7 |
| | Standart sapma | 7,2 | 13,4 | 6,4 | 0,1 |
| | Ortanca | 19,0 | 17,0 | 23,0 | 0,7 |
| | Minimum | 12,0 | 8,0 | 14,0 | 0,4 |
| | Maksimum | 45,0 | 84,0 | 40,0 | 1,1 |
| 36-50 Yaş Arası | Ortalama | 18,7 | 20,1 | 28,5 | 0,7 |
| | Standart sapma | 5,8 | 9,2 | 8,0 | 0,1 |
| | Ortanca | 17,0 | 18,0 | 28,0 | 0,7 |
| | Minimum | 11,0 | 6,0 | 15,0 | 0,4 |
| | Maksimum | 37,0 | 46,0 | 51,0 | 1,2 |
| 50 Yaş Üstü | Ortalama | 18,7 | 19,1 | 34,8 | 0,8 |
| | Standart sapma | 5,6 | 7,7 | 10,5 | 0,1 |
| | Ortanca | 17,0 | 18,0 | 34,0 | 0,8 |
| | Minimum | 10,0 | 7,0 | 19,0 | 0,4 |
| | Maksimum | 45,0 | 46,0 | 81,0 | 1,3 |
| p | | 0,681** | 0,713** | 0,000** | 0,027** |
| Toplam | Ortalama | 19,0 | 19,8 | 30,2 | 0,7 |
| | Standart sapma | 6,0 | 9,7 | 9,8 | 0,1 |
| | Ortanca | 17,0 | 18,0 | 29,0 | 0,7 |
| | Minimum | 10,0 | 6,0 | 14,0 | 0,4 |
| | Maksimum | 45,0 | 84,0 | 81,0 | 1,3 |

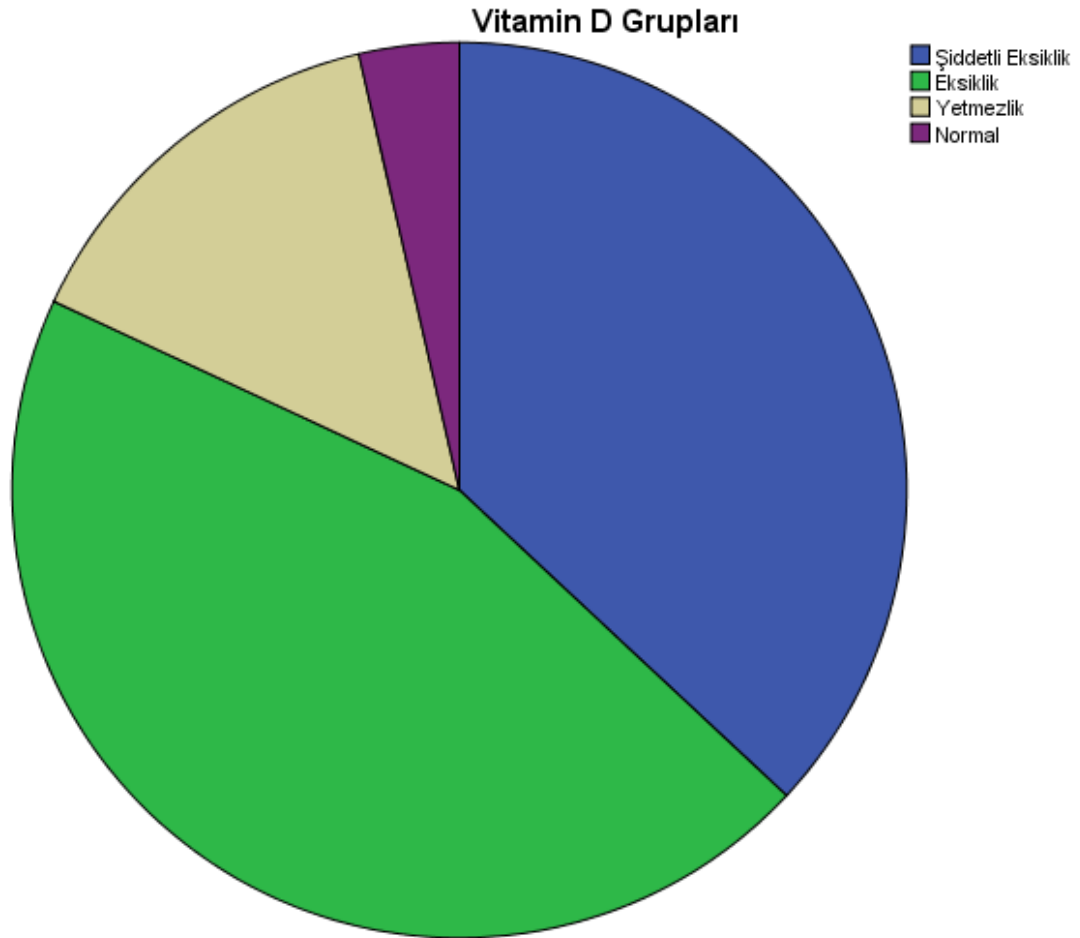
p: Anlamlılık değeri, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis Testi

Katılımcıların D vitamini düzeylerinin dağılımı incelendiğinde %3,6'sının normal olduğu, %14,5'inde vitamin D yetmezliği, %45,0'ında vitamin D eksikliği ve %36,9'unda ise şiddetli vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür (tablo 11, şekil 2).

Tablo 11. Katılımcıların D Vitamin Düzeylerinin Gruplara Dağılımı, Kars, 2016

| | Sıklık | % |
|--------------------------------------|--------|-------|
| Şiddetli Eksiklik (≤ 10 ng/ml) | 92 | 36,9 |
| Eksiklik (10-19 ng/ml) | 112 | 45,0 |
| Yetmezlik (20-29 ng/ml) | 36 | 14,5 |
| Normal (≥ 30 ng/ml) | 9 | 3,6 |
| Toplam | 249 | 100,0 |

%%: Sütun yüzdesi



Şekil 2. Katılımcıların D Vitamin Düzeylerinin Gruplara Dağılımı, Kars, 2016

Tablo 12’de katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre D vitamini gruplarının dağılımı verilmiştir. Buna göre erkeklerin %19,0’ında şiddetli eksiklik, %60,7’sinde şiddetli ekliklik, %15,5’inde yetmezlik, %4,8’inde ise normal D vitamini düzeylerine rastlanmıştır. Kadınların ise %46,1’inde şiddetli eksiklik, %37,0’ında eksiklik, %13,9’unda yetmezlik ve %3,0’ında D vitamini düzeyi normaldir. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlıdır. 18-35 yaş grubunun %32,1’inde şiddetli eksiklik, %44,6’sında eksiklik, %19,6’sında yetmezlik varken %3,6’sının normal; 36-50 yaş grubunun %36,7’sinde şiddetli eksiklik, %46,7’sinde eksiklik, %14,4’ünde yetmezlik varken %2,2’sinin normal ve 50 yaş üstü grubun %39,8’inde şiddetli eksiklik, %43,7’inde eksiklik, %11,7’sinde yetmezlik bulunurken %4,9’unun D vitamin düzeyi normal bulunmuştur. Yaş grupları arasında D vitamin grupları açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 12. Katılımcıların Cinsiyet ve Yaşa Göre D Vitamin Gruplarının Dağılımı, Kars, 2016

| | | | Vitamin D Grupları | | | | P |
|--------------|-------------|----------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|--------|
| | | | Şiddetli Eksiklik (10’un altı) | Eksiklik (10-20 arası) | Yetmezlik (21-29 arası) | Normal (30 ve üzeri) | |
| Cinsiyet | Erkek | Sıklık % | 16 19,0% | 51 60,7% | 13 15,5% | 4 4,8% | 0,000* |
| | Kadın | Sıklık % | 76 46,1% | 61 37,0% | 23 13,9% | 5 3,0% | |
| Yaş Grupları | 18-35 Yaş | Sıklık % | 18 32,1% | 25 44,6% | 11 19,6% | 2 3,6% | 0,783* |
| | 36-50 Yaş | Sıklık % | 33 36,7% | 42 46,7% | 13 14,4% | 2 2,2% | |
| | 50 Yaş Üstü | Sıklık % | 41 39,8% | 45 43,7% | 12 11,7% | 5 4,9% | |

%%: Satır Yüzdesi, *Pearson Ki-kare

Tablo 13’de katılımcıların D vitamini gruplarının alp, kalsiyum, fosfor ve pth değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre fosfor ve PTH değerleri vitamin

D grupları arasında anlamlı düzeyde farklıdır. Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında farkın şiddetli eksiklik ve normal grup ile eksiklik ve normal grup arasında olduğu görülmüştür.

Tablo 13. Katılımcıların D Vitamini Gruplarının ALP, Kalsiyum, Fosfor ve PTH Değerlerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016

| Vitamin D Grupları | | ALP | Kalsiyum | Fosfor | PTH |
|--------------------------|----------------|-------|----------|--------------|--------------|
| Şiddetli Eksiklik (n=92) | Ortalama | 85,0 | 9,2 | 3,3 | 55,1 |
| | Standart sapma | 25,4 | 0,4 | 0,5 | 16,9 |
| | Ortanca | 85,5 | 9,2 | 3,3 | 54,0 |
| | Minimum | 39,0 | 8,1 | 2,3 | 26,0 |
| | Maksimum | 210,0 | 10,3 | 5,2 | 96,0 |
| Eksiklik (n=112) | Ortalama | 81,4 | 9,3 | 3,3 | 52,1 |
| | Standart sapma | 23,3 | 0,3 | 0,4 | 18,1 |
| | Ortanca | 79,0 | 9,3 | 3,3 | 49,0 |
| | Minimum | 33,0 | 8,4 | 2,5 | 23,0 |
| | Maksimum | 156,0 | 10,4 | 4,6 | 131,0 |
| Yetmezlik (n=36) | Ortalama | 75,9 | 9,2 | 3,4 | 46,6 |
| | Standart sapma | 22,6 | 0,3 | 0,2 | 15,7 |
| | Ortanca | 71,5 | 9,3 | 3,4 | 43,0 |
| | Minimum | 44,0 | 8,3 | 2,9 | 17,0 |
| | Maksimum | 145,0 | 9,8 | 4,1 | 88,0 |
| Normal (n=9) | Ortalama | 75,0 | 9,0 | 3,8 | 47,6 |
| | Standart sapma | 18,3 | 0,5 | 0,4 | 23,0 |
| | Ortanca | 73,0 | 8,9 | 4,1 | 43,0 |
| | Minimum | 57,0 | 8,5 | 3,3 | 23,0 |
| | Maksimum | 119,0 | 10,2 | 4,3 | 93,0 |
| p* | | 0,111 | 0,152 | 0,033 | 0,044 |

P: Anlamlılık düzeyi, *Kruskal Wallis Testi

Tablo 14’de katılımcıların D vitamini gruplarının LDL, trigliserid, total kolesterol ve HDL değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre vitamin D grupları arasında lipid parametre değerleri açısından anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 14. Katılımcıların D Vitamini Gruplarının LDL, Trigliserid, Total Kolesterol ve HDL Değerlerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016

| Vitamin D Grupları | | LDL | Trigliserid | Total Kolesterol | HDL |
|--------------------------|----------------|-------|-------------|------------------|-------|
| Şiddetli Eksiklik (n=92) | Ortalama | 123,1 | 138,4 | 197,9 | 47,0 |
| | Standart sapma | 26,4 | 64,0 | 30,4 | 11,9 |
| | Ortanca | 125,0 | 127,0 | 198,5 | 46,0 |
| | Minimum | 52,0 | 47,0 | 128,0 | 29,0 |
| | Maksimum | 173,8 | 370,0 | 280,0 | 93,0 |
| Eksiklik (n=112) | Ortalama | 119,5 | 123,5 | 190,8 | 46,5 |
| | Standart sapma | 32,5 | 55,1 | 37,6 | 12,1 |
| | Ortanca | 118,0 | 118,0 | 193,0 | 46,0 |
| | Minimum | 36,6 | 29,0 | 106,0 | 27,0 |
| | Maksimum | 198,0 | 324,0 | 277,0 | 103,0 |
| Yetmezlik (n=36) | Ortalama | 108,1 | 113,9 | 182,2 | 51,3 |
| | Standart sapma | 30,5 | 49,8 | 35,7 | 14,2 |
| | Ortanca | 109,9 | 98,5 | 184,0 | 48,0 |
| | Minimum | 51,2 | 32,0 | 101,0 | 27,0 |
| | Maksimum | 172,0 | 218,0 | 254,0 | 82,0 |
| Normal (n=9) | Ortalama | 116,5 | 104,4 | 185,6 | 48,2 |
| | Standart sapma | 18,6 | 35,5 | 25,4 | 12,2 |
| | Ortanca | 121,4 | 93,0 | 179,0 | 50,0 |
| | Minimum | 78,4 | 63,0 | 146,0 | 28,0 |
| | Maksimum | 144,4 | 163,0 | 230,0 | 69,0 |
| p* | | 0,106 | 0,120 | 0,138 | 0,406 |

P: Anlamlılık düzeyi, *Kruskal Wallis Testi

Tablo 15’de katılımcıların d vitamini gruplarının HbA1c, açlık kan glukozu, insülin ve homa Ir değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Vitamin d grupları arasında bu değişkenlerin tamamı açısından anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Vitamin d eksiklik düzeyi yükseldikçe HbA1c, glukoz, insülin ve homa Ir değerlerinin arttığı görülmüştür.

Tablo 15. Katılımcıların D Vitamini Gruplarının HbA1c, Glukoz, İnsülin ve Homa Ir Değerlerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016

| Vitamin D Grupları | | HbA1c | Glukoz | İnsülin | Homa Ir |
|-----------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Şiddetli Eksiklik (n=92) | Ortalama | 5,5 | 95,2 | 12,7 | 2,9 |
| | Standart sapma | 0,3 | 7,5 | 6,1 | 1,4 |
| | Ortanca | 5,5 | 94,5 | 11,8 | 2,7 |
| | Minimum | 4,9 | 78,0 | 1,8 | 0,3 |
| | Maksimum | 6,7 | 116,0 | 32,0 | 7,4 |
| Eksiklik (n=112) | Ortalama | 5,4 | 92,0 | 8,5 | 1,9 |
| | Standart sapma | 0,3 | 7,3 | 4,5 | 1,1 |
| | Ortanca | 5,5 | 92,0 | 7,6 | 1,7 |
| | Minimum | 4,7 | 77,0 | 2,2 | 0,4 |
| | Maksimum | 6,0 | 122,0 | 31,0 | 8,3 |
| Yetmezlik (n=36) | Ortalama | 5,4 | 88,4 | 7,4 | 1,6 |
| | Standart sapma | 0,6 | 6,9 | 2,9 | 0,6 |
| | Ortanca | 5,4 | 88,5 | 6,8 | 1,4 |
| | Minimum | 4,1 | 73,0 | 3,1 | 0,5 |
| | Maksimum | 8,8 | 100,0 | 15,5 | 3,7 |
| Normal (n=9) | Ortalama | 5,3 | 86,0 | 7,3 | 1,5 |
| | Standart sapma | 0,2 | 5,7 | 2,9 | 0,6 |
| | Ortanca | 5,2 | 84,0 | 7,4 | 1,6 |
| | Minimum | 5,1 | 80,0 | 3,3 | 0,6 |
| | Maksimum | 5,8 | 98,0 | 12,0 | 2,4 |
| p* | | 0,007 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |

P: Anlamlılık düzeyi, *Kruskal Wallis Testi

Tablo 16’da katılımcıların D vitamini gruplarının AST, ALT, üre ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Vitamin D grupları arasında sadece kreatinin değerleri açısından anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında farkın şiddetli D vitamini eksikliği olanlar ile D vitamini eksikliği olanlar arasından kaynaklandığı görülmüştür.

Tablo 16. Katılımcıların D Vitamini Gruplarının AST, ALT, Üre ve Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması, Kars, 2016

| Vitamin D Grupları | | AST | ALT | Üre | Kreatinin |
|--------------------------|----------------|-------|-------|-------|--------------|
| Şiddetli Eksiklik (n=92) | Ortalama | 18,6 | 19,3 | 29,9 | 0,7 |
| | Standart sapma | 6,0 | 9,6 | 10,9 | 0,1 |
| | Ortanca | 17,0 | 16,5 | 28,0 | 0,7 |
| | Minimum | 10,0 | 7,0 | 14,0 | 0,4 |
| | Maksimum | 45,0 | 52,0 | 81,0 | 1,1 |
| Eksiklik (n=112) | Ortalama | 19,2 | 19,7 | 30,5 | 0,8 |
| | Standart sapma | 6,3 | 10,4 | 9,4 | 0,1 |
| | Ortanca | 17,5 | 18,0 | 30,0 | 0,8 |
| | Minimum | 12,0 | 6,0 | 15,0 | 0,4 |
| | Maksimum | 45,0 | 84,0 | 79,0 | 1,3 |
| Yetmezlik (n=36) | Ortalama | 18,7 | 20,6 | 29,3 | 0,7 |
| | Standart sapma | 5,3 | 8,1 | 8,6 | 0,1 |
| | Ortanca | 17,0 | 19,5 | 27,5 | 0,7 |
| | Minimum | 13,0 | 10,0 | 17,0 | 0,5 |
| | Maksimum | 30,0 | 39,0 | 52,0 | 1,2 |
| Normal (n=9) | Ortalama | 22,7 | 23,6 | 32,8 | 0,8 |
| | Standart sapma | 6,2 | 8,7 | 6,2 | 0,1 |
| | Ortanca | 22,0 | 19,0 | 36,0 | 0,8 |
| | Minimum | 15,0 | 15,0 | 20,0 | 0,6 |
| | Maksimum | 30,0 | 40,0 | 39,0 | 1,0 |
| P* | | 0,235 | 0,212 | 0,352 | 0,006 |

P: Anlamlılık düzeyi, *Kruskal Wallis Testi

Tablo 17’de katılımcıların vitamin D, boy, kilo ve BMI değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Buna göre vitamin D düzeyi BMI indeksi arasında negatif yönlü zayıf korelasyon bulunmuştur ($r=-0,210$, $p=0,001$).

Tablo 17. Katılımcıların Vitamin D, Boy, Kilo ve BMI Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016

| | | Vitamin D | Boy | Kilo | BMI |
|------------------|---|------------------|------------|-------------|------------|
| Vitamin D | r | - | 0,103 | -0,084 | -0,210 |
| | p | | 0,106 | 0,188 | 0,001 |
| Boy | r | ,0103 | - | 0,564 | -0,153 |
| | p | 0,106 | | 0,000 | 0,016 |
| Kilo | r | -0,084 | 0,564 | - | 0,673 |
| | p | 0,188 | 0,000 | | 0,000 |
| BMI | r | -0,210 | -0,153 | 0,673 | - |
| | p | 0,001 | 0,016 | 0,000 | |

r: Spearman korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık düzeyi

Katılımcıların BMI değerleri 25'in altı, 25-30 arası ve 30 'un üzeri olmak üzere 3 gruba ayrılarak BMI ile insülin direnci arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre; BMI 25'in altı olan grupta %17,4 sıklıkta insülin direnci görülürken, BMI 25-30 olan grupta %34,6 ve BMI 30 üstü olan grupta ise %59,3 oranında insülin direnci görülmüştür (p<0,05) (tablo 18).

Tablo 18. Katılımcıların BMI ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki, Kars, 2016

| | | | İnsülin Direnci | |
|------------|-------------|--------|------------------------|------|
| | | | Yok | Var |
| BMI | 25 Altı | Sıklık | 57 | 12 |
| | | % | 82,6 | 17,4 |
| | 25-30 Arası | Sıklık | 100 | 53 |
| % | | 65,4 | 34,6 | |
| 30 Üzeri | Sıklık | 11 | 16 | |
| | % | 40,7 | 59,3 | |

#: Satır Yüzdesi

Tablo 19’da katılımcıların vitamin D, ALP, kalsiyum, fosfor ve PTH değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Buna göre vitamin D düzeyi ile ALP ($r=-0,143$, $p=0,024$) ve PTH ($r=-0,190$, $p=0,003$) düzeyleri arasında negatif yönlü zayıf korelasyon bulunmuştur.

Tablo 19. Katılımcıların Vitamin D, ALP, Kalsiyum, Fosfor ve PTH Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016

| | | Vitamin D | ALP | Kalsiyum | Fosfor | PTH |
|------------------|---|------------------|------------|-----------------|---------------|------------|
| Vitamin D | r | - | -0,143 | 0,042 | 0,096 | -0,190 |
| | p | | 0,024 | 0,510 | 0,131 | 0,003 |
| ALP | r | -0,143 | - | 0,149 | -0,093 | 0,125 |
| | p | 0,024 | | 0,018 | 0,144 | 0,049 |
| Kalsiyum | r | 0,042 | 0,149 | - | 0,030 | -0,056 |
| | p | 0,510 | 0,018 | | 0,640 | 0,375 |
| Fosfor | r | 0,096 | -0,093 | 0,030 | - | -0,090 |
| | p | 0,131 | 0,144 | 0,640 | | 0,156 |
| PTH | r | -0,190 | 0,125 | -0,056 | -0,090 | - |
| | p | 0,003 | 0,049 | 0,375 | 0,156 | |

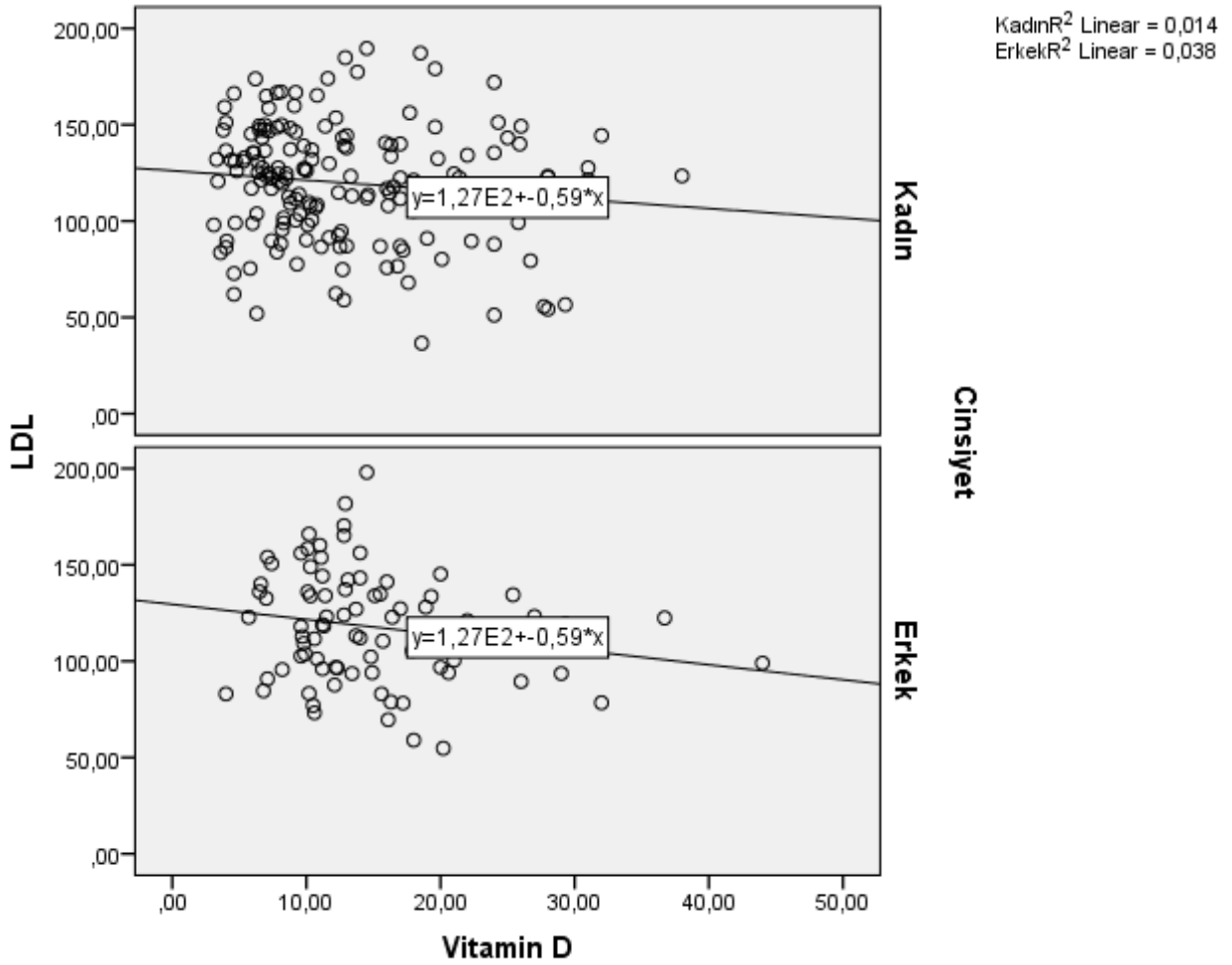
r: Spearman Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık düzeyi

Tablo 20’de katılımcıların vitamin D, LDL, trigliserid, total kolesterol ve HDL değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Buna göre vitamin D düzeyi ile LDL ($r=-0,145$, $p=0,022$), trigliserid ($r=-0,158$, $p=0,012$) ve total kolesterol ($r=-0,139$, $p=0,029$) düzeyleri arasında negatif yönlü zayıf korelasyon bulunmuştur (tablo 20, şekil 3).

Tablo 20. Katılımcıların Vitamin D Değerleri İle Kan Lipid Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016

| | | Vitamin D | LDL | Trigliserid | Total Kolesterol | HDL |
|-------------------------|---|------------------|------------|--------------------|-------------------------|------------|
| Vitamin D | r | - | -0,145 | -0,158 | -0,139 | 0,106 |
| | p | | 0,022 | 0,012 | 0,029 | 0,094 |
| LDL | r | -0,145 | - | 0,269 | 0,925 | -0,036 |
| | p | 0,022 | | 0,000 | 0,000 | 0,577 |
| Trigliserid | r | -0,158 | 0,269 | - | 0,396 | -0,417 |
| | p | 0,012 | 0,000 | | 0,000 | 0,000 |
| Total Kolesterol | r | -0,139 | 0,925 | 0,396 | - | 0,158 |
| | p | 0,029 | 0,000 | 0,000 | | 0,012 |
| HDL | r | 0,106 | -0,036 | -0,417 | 0,158 | - |
| | p | 0,094 | 0,577 | 0,000 | 0,012 | |

r: Spearman Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık düzeyi



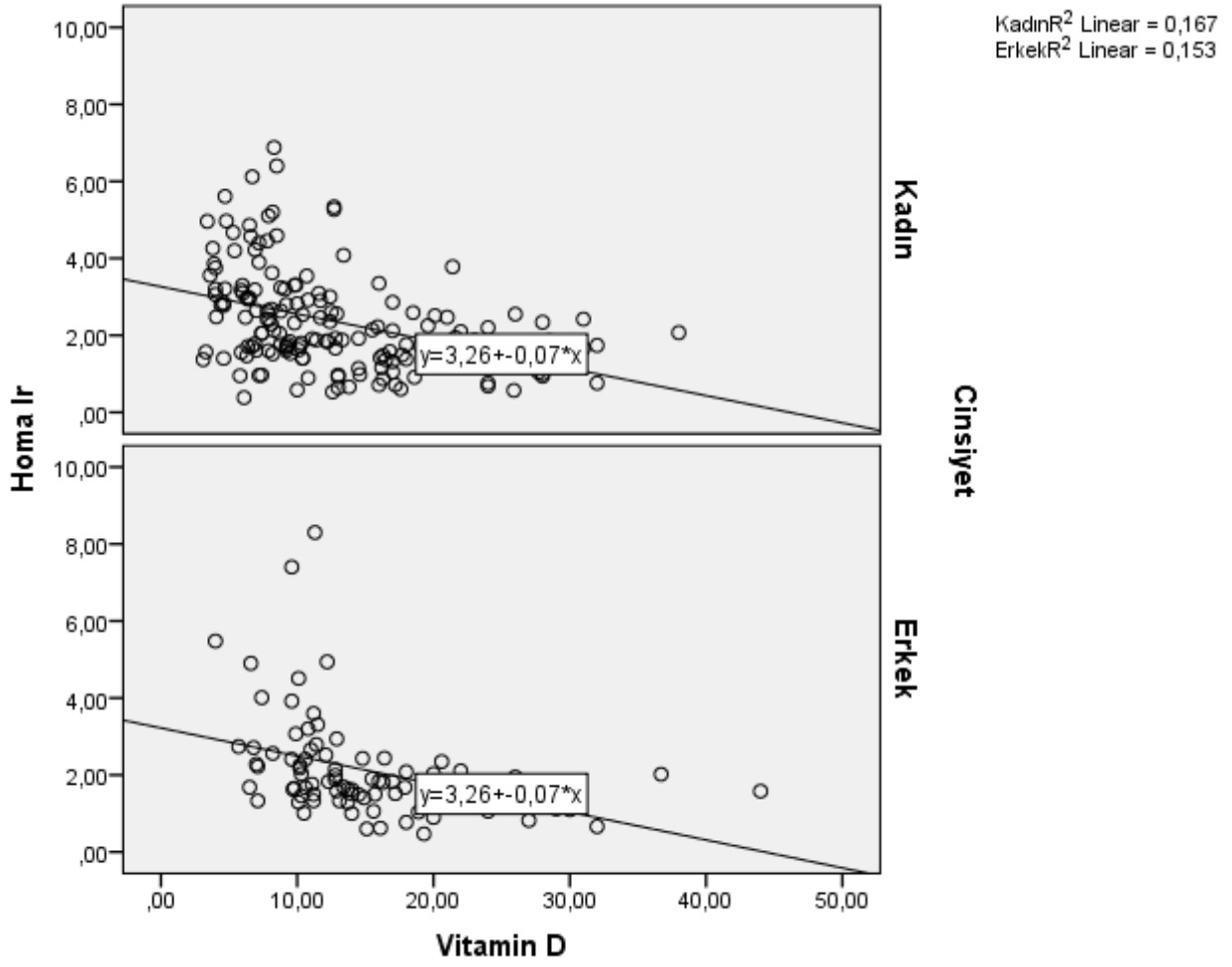
Şekil 3. Katılımcıların Vitamin D ve LDL Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016

Tablo 21’de katılımcıların vitamin D, glukoz, insülin ve homa Ir değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Buna göre vitamin D düzeyi ile HbA1c ($r=-0,230$, $p<0,001$) düzeyleri arasında negatif yönlü zayıf korelasyon; vitamin D düzeyi ile glukoz ($r=-0,355$, $p<0,001$), insülin ($r=-0,455$, $p<0,001$) ve homa Ir ($r=-0,482$, $p<0,001$) değerleri arasında ise negatif yönlü orta düzeyde korelasyon bulunmuştur. Vitamin D azaldıkça açlık kan şekeri, açlık kan insülini ve homa Ir değerleri artmaktadır. Beklendiği şekilde glukoz, insülin ve homa Ir değerleri arasında da pozitif yönlü korelasyon vardır (tablo 21, şekil 4).

Tablo 21. Katılımcıların Vitamin D Değerleri İle Glukoz, İnsülin ve Homa Ir Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016

| | | Vitamin D | HbA1c | Glukoz | İnsülin | Homa Ir |
|------------------|---|------------------|--------------|---------------|----------------|----------------|
| Vitamin D | r | - | -0,230 | -0,355 | -0,455 | -0,482 |
| | p | | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| HbA1c | r | -0,230 | - | 0,319 | 0,192 | 0,233 |
| | p | 0,000 | | 0,000 | 0,002 | 0,000 |
| Glukoz | r | -0,355 | 0,319 | - | 0,261 | 0,393 |
| | p | 0,000 | 0,000 | | 0,000 | 0,000 |
| İnsülin | r | -0,455 | 0,192 | 0,261 | - | 0,987 |
| | p | 0,000 | 0,002 | 0,000 | | 0,000 |
| Homa Ir | r | -0,482 | 0,233 | 0,393 | 0,987 | - |
| | p | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | |

r: Spearman Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık düzeyi



Şekil 4. Katılımcıların Vitamin D ve Homa Ir Değerleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016

Tablo 22’de katılımcıların vitamin D, AST, ALT, üre ve kreatinin değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi verilmiştir. Buna göre vitamin D düzeyi ile kreatinin arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon bulunmuştur ($r=-0,207$, $p<0,001$).

Tablo 22. Katılımcıların Vitamin D Değerleri, Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi, Kars, 2016

| | | Vitamin D | AST | ALT | Üre | Kreatinin |
|------------------|---|-----------|-------|-------|-------|-----------|
| Vitamin D | r | - | 0,041 | 0,106 | 0,085 | 0,207 |
| | p | | 0,517 | 0,095 | 0,179 | 0,001 |
| AST | r | 0,041 | - | 0,694 | 0,124 | 0,088 |
| | p | 0,517 | | 0,000 | 0,052 | 0,168 |
| ALT | r | 0,106 | 0,694 | - | 0,099 | 0,173 |
| | p | 0,095 | 0,000 | | 0,120 | 0,006 |
| Üre | r | 0,085 | 0,124 | 0,099 | - | 0,424 |
| | p | 0,179 | 0,052 | 0,120 | | 0,000 |
| Kreatinin | r | 0,207 | 0,088 | 0,173 | 0,424 | - |
| | p | 0,001 | 0,168 | 0,006 | 0,000 | |

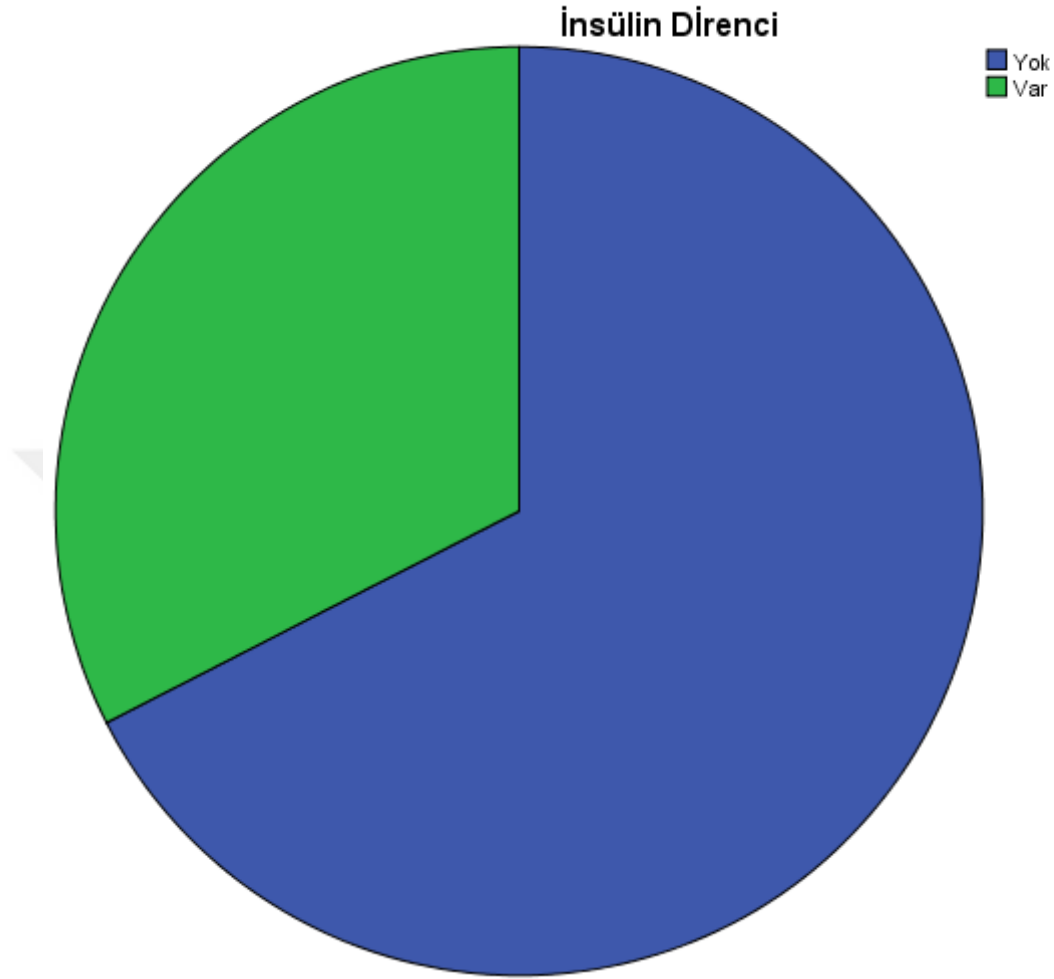
r: Spearman Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık düzeyi

Katılımcıların %8,0'nın LDL değeri, %28,5'inin trigliserid değeri, %42,2'sinin total kolesterol değeri normalden yüksekken, %58,6'sının HDL değeri normalden düşük bulunmuştur. Genel olarak 196 kişide (%78,7) dislipidemi tespit edilmiştir. Erkeklerde dislipidemi sıklığı %83,3 iken, kadınlarda 76,4'tür (p>0,05). 18-35 yaş arasında dislipidemi sıklığı %66,1 iken, 36-50 yaş grubunda %85,6 ve 50 yaü üstünde %79,6'dır (p=0,019). 81 kişide (%32,5) insülin direnci tespit edilmiştir (tablo 23, şekil 6).

Tablo 23. Katılımcıların Sınır Değerlere Göre Kan Lipidleri ve İnsülin Direnci Dağılımları, Kars, 2016

| | | Sıklık | % |
|------------------|--------|--------|------|
| LDL | Normal | 229 | 92,0 |
| | Yüksek | 20 | 8,0 |
| HDL | Düşük | 146 | 58,6 |
| | Normal | 103 | 41,4 |
| Trigliserid | Normal | 178 | 71,5 |
| | Yüksek | 71 | 28,5 |
| Total Kolesterol | Normal | 144 | 57,8 |
| | Yüksek | 105 | 42,2 |
| İnsülin Direnci | Yok | 168 | 67,5 |
| | Var | 81 | 32,5 |

?: Sütun yüzdesi



Şekil 5. Katılımcılarda İnsülin Direnci Dağılımı, Kars, 2016

Tablo 24’de katılımcıların vitamin D grupları ile lipid parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Vitamin D düzeyi normal olanların %2,2’sinin, vitamin D eksikliği olanların ise %9,3’ünün LDL düzeyi yüksektir. Vitamin D düzeyi normal olanların %22,2’sinin, vitamin D eksikliği olanların ise %29,9’unun trigliserid düzeyi yüksektir. Vitamin D düzeyi normal olanların %33,3’ünün, vitamin D eksikliği olanların ise %44,1’inin total kolesterol düzeyi yüksektir. Vitamin D düzeyi normal olanların %51,1’inin, vitamin D eksikliği olanların ise %60,3’ünün HDL düzeyi düşüktür. Buna göre vitamin D grupları ile lipid parametreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca vitamin D düzeyi normal olanların

%68,9’unda, vitamin D eksikliği olanların ise %80,9’unda dislipidemi tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (tablo 24).

Tablo 24. Katılımcıların Lipid Parametrelerinin Vitamin D Grupları İle Karşılaştırılması, Kars, 2016

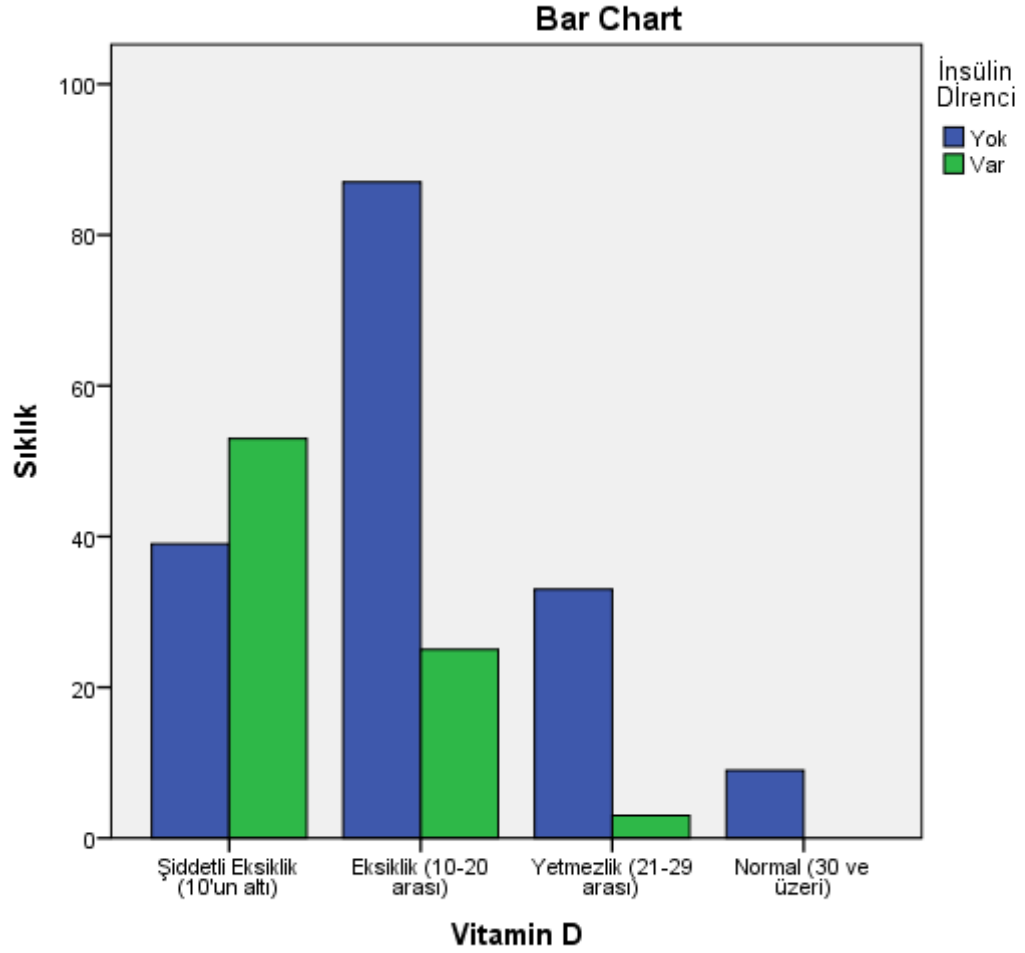
| | | Vitamin D | | P |
|-------------------------|--------|-------------|------------|-----------|
| | | Normal | Eksiklik | |
| | | Sıklık (%*) | Sıklık (%) | |
| LDL | Normal | 44 (97,8) | 185 (90,7) | 0,091** |
| | Yüksek | 1 (2,2) | 19 (9,3) | |
| Trigliserid | Normal | 35 (77,8) | 143 (70,1) | 0,395*** |
| | Yüksek | 10 (22,2) | 61 (29,9) | |
| Total Kolesterol | Normal | 30 (66,7) | 114 (55,9) | 0,246*** |
| | Yüksek | 15 (33,3) | 90 (44,1) | |
| HDL | Düşük | 23 (51,1) | 123 (60,3) | 0,258**** |
| | Normal | 22 (48,9) | 81 (39,7) | |
| Dislipidemi | Yok | 14 (31,1) | 39 (19,1) | 0,115*** |
| | Var | 31 (68,9) | 165 (80,9) | |

*Sütun yüzdesi, **Fisher’s Exact Test, ***Yates Düzeltmeli Ki-kare, ****Pearson Ki-kare

Şiddetli vitamin D eksikliği olanların %57,6’sında, vitamin D eksikliği olanların %22,3’ünde, vitamin D yetmezliği olanların %8,3’ünde insülin direnci tespit edilmişken; vitamin D düzeyi normal olanların hiçbirinde insülin direnci yoktur. Vitamin D eksiklik derecesi arttıkça insülin direnci görülme sıklığı da artmaktadır (tablo 25, şekil 6).

Tablo 25. Katılımcıların Vitamin D Gruplarının İnsülin Direnci İle Karşılaştırılması, Kars, 2016

| | | İnsülin Direnci | | | |
|--------------------|--------------------------------|-----------------|-------|--------|------|
| | | Yok | | Var | |
| | | Sıklık | % | Sıklık | % |
| Vitamin D Grupları | Şiddetli Eksiklik (10'un altı) | 39 | 42,4 | 53 | 57,6 |
| | Eksiklik (10-19 arası) | 87 | 77,7 | 25 | 22,3 |
| | Yetmezlik (20-29 arası) | 33 | 91,7 | 3 | 8,3 |
| | Normal (30 ve üzeri) | 9 | 100,0 | 0 | 0,0 |



Şekil 6. Katılımcıların Vitamin D Grupları ile İnsülin Direnci Durumları Arasındaki İlişkisi, Kars, 2016

İnsülin direnci olan katılımcılarda olmayanlara göre anlamlı şekilde trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğüne daha sık rastlanmıştır. İnsülin direnci olanlarda olmayanlara göre LDL ve total kolesterol parametreleri de yüksek olmasına rağmen fark bulunmamıştır (tablo 26).

Tablo 26. Katılımcıların Lipid Parametreleri İle İnsülin Direncinin Karşılaştırılması, Kars, 2016

| | | İnsülin Direnci | | P |
|-------------------------|--------|-----------------|------------|----------------|
| | | Yok | Var | |
| | | Sıklık (%) | Sıklık (%) | |
| LDL | Normal | 157 (68,6) | 72 (31,4) | 0,321* |
| | Yüksek | 11 (55,0) | 9 (45,0) | |
| Trigliserid | Normal | 131 (73,6) | 47 (26,4) | 0,001** |
| | Yüksek | 37 (52,1) | 34 (47,9) | |
| Total Kolesterol | Normal | 104 (72,2) | 40 (27,8) | 0,061** |
| | Yüksek | 64 (61,0) | 41 (39,0) | |
| HDL | Düşük | 91 (62,3) | 55 (37,7) | 0,039** |
| | Normal | 77 (74,8) | 26 (25,2) | |

*Satır yüzdesi, *Yates Düzeltmeli Ki-kare, **Pearson Ki-kare

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma bir üniversite hastanesi genel dâhiliye polikliniğine başvuran, herhangi bir hastalığı olmayan, karaciğer ve böbrek testleri normal kişiler üzerinden yapılmıştır. Çalışmaya katılan 249 kişiden üçte biri erkek iken, üçte ikisi kadındır. Katılımcıların yaş ortalaması 46,69, ortanca yaşı 49, minimum yaş 18 ve maksimum yaş 75'tir. Yaş gruplarına ayırdığımızda %22,5'inin 18-35 yaş, %36,1'inin 36-50 yaş ve %41,4'ünün 50 yaş üzeri olduğu görülmüştür. Ankara'da yapılan benzer bir çalışmada aile hekimliği polikliniklerine başvuran 18 yaş üstü kronik hastalığı olmayan hastaların D vitamin düzeylerine bakılmıştır. Olguların %72,4'ü kadın %27,6'sı erkektir. Her iki çalışmada da kadınların erkeklerden fazla olmasının nedeni kadınların kronik hastalık dışı polikliniğe daha çok başvurmaları olabilir. Erkeklerin daha fazla çalışma hayatında yer almaları da olası bir nedendir. Ankara çalışmasına dâhil edilen hastaların %31,8'i 18-35 yaş arasında, %62,6'sı 35-65 yaş arasında ve %5,5'i 65 yaş üzerindedir (38). 18-35 yaş grubu bizim çalışmadan daha fazladır. Bu durum bize genel dâhiliyeye aile hekimliği polikliniğine göre daha fazla yaşlı hasta başvurduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların ortalama D vitamin düzeyi 13,5 ng/ml'dir. Vitamin D düzeyleri erkeklerde ortalama 15 ng/ml, kadınlarda 12,8 ng/ml'dir. D vitamin düzeyi 18-35 yaş grubunda ortalama 14,6 ng/ml, 36-50 yaş grubunda 13,2 ng/ml ve 50 yaş üstü grupta 13,3 ng/ml'dir. Vitamin D düzeyi erkeklerde anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Yaş grupları arasında ise fark yoktur. Vitamin D düzeyleri gruplara ayrıldığında katılımcıların %3,6'sının normal olduğu, %14,5'inde vitamin D yetmezliği, %45,0'ında vitamin D eksikliği ve %36,9'unda ise şiddetli vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür. Erkeklerin %19,0'ında şiddetli eksiklik, %60,7'sinde ekliklik, %15,5'inde yetmezlik, %4,8'inde ise normal D vitamini düzeylerine rastlanmıştır. Kadınların ise %46,1'inde şiddetli eksiklik, %37,0'ında eksiklik, %13,9'unda yetmezlik ve %3,0'ında D vitamini düzeyi normaldir. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlıdır. Şiddetli D vitamin eksikliği kadınlarda erkeklere göre çok daha fazla görülmüştür. Bu sonuca göre D vitamin eksikliğinin kadınlarda daha ciddi bir problem olduğu kanısına varılmıştır. 18-35 yaş grubunun %32,1'inde şiddetli eksiklik, %44,6'sında eksiklik, %19,6'sında yetmezlik varken

%3,6'sının normal; 36-50 yaş grubunun %36,7'sinde şiddetli eksiklik, %46,7'sinde eksiklik, %14,4'ünde yetmezlik varken %2,2'sinin normal ve 50 yaş üstü grubun %39,8'inde şiddetli eksiklik, %43,7'inde eksiklik, %11,7'sinde yetmezlik bulunurken %4,9'unun D vitamini düzeyi normal bulunmuştur. Yaş arttıkça D vitamini eksikliğinin arttığı görülmekle birlikte yaş grupları arasında D vitamini grupları açısından anlamlı fark yoktur. Yaşlı insanların evlerine kapanmamaları bu sorunun çözümüne katkı sağlayabilir.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada kış-ilkbahar döneminde erişkinlerinyarisından fazlasında D vitamini yetersizliği, %16'sında ciddi D vitamini eksikliğı saptanmıştır (57). Güney Kore'de hasta kayıtlarından yapılan bir çalışmada ise D vitamini ortalama düzeyi 25,8 ng/ml bulunmuştur (58).Bizim çalışmada şiddetli D vitamini eksikliğı İngiltere'den iki kat fazla bulunurken, ortalama düzey Güney Kore'nin yarısı kadardır. Bu durum D vitamini eksikliğinin ülkemiz için ciddi bir sorun olduğunu göstermekle birlikte Kars yöresinin iklim şartlarının sert olması ve bizim çalışmanın ocak-mart arasında yapılmış olması da bu sonucu doğurmuş olabilir.

2014 yılında Ankara'da yapılan bir çalışmada katılımcıların%13,1'inde D vitamini normal, %18,6'sı yetersiz, %45,3'ü eksik ve %23'ü şiddetli eksik bulunmuştur. Kadın hastaların % 24,8 şiddetli eksik, % 43,2 eksik, % 18,4 yetersiz, % 13,6 normal bulunmuştur. Erkeklerde ise bu oranlar %18,4 şiddetli eksik %50,6 eksik, %19,2 yetersiz, %11,8 normal olarak bulunmuştur. D vitamini düzeyi açısından cinsiyetler arasında bizim çalışmada olduğu gibi anlamlı fark vardır (38). D vitamini eksikliğı her iki cinsiyetinde de sorunu olmasına rağmen asıl kadınlar için dahbüyük bir problem olduğu aşikârdır. Bunun fizyolojik nedenlerden ve kadınların güneş ışığından daha az faydalanmalarından kaynaklanması olasıdır. 18-35 yaş hastaların serum D vitamini düzeylerinde %29,1 şiddetli eksiklik, %48,8 eksiklik %16 yetersizlik saptanırken %6,1'inin ise normal bulunmuştur. 35-65 yaş grubunda %23,4 şiddetli eksik, %51,8 eksiklik, %15,3 yetersizlik, %9,5 da normal saptanmıştır. 65 yaş üzeri hastalarda %16,2 şiddetli eksik, %48,6 eksiklik, %27 yetersizlik bulunurken %8,1'inde normal bulunmuştur. D vitamini düzeyi ile yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (38). Bu çalışmada bizim çalışmaya göre D vitamini normal düzeyde olanlar yaklaşık %10 daha fazla iken şiddetli D

vitamini eksikliği olanlar bizimkine göre yaklaşık %17 daha azdır. Bu çalışmanın veri toplama süresi tam 1 yıl iken bizim çalışma sadece kış dönemi yılın ilk 3 ayında yapılmıştır. Kış aylarında ise vitamin D düzeylerinin diğer aylara göre daha düşük bulunduğu bilinen bir gerçektir.

Hekimsoy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kış mevsiminde ve kırsal bölgede yaşayan 20 yaş üstü 391 hastanın plazma D vitamini ortalaması 16,9 ng/ml bulunmuştur. Hastaların %11,3'ünde D vitamini düzeyi normaldir (59). Bu çalışmanın yapıldığı dönem bizimkiyle mevsimsel benzerlik göstermektedir. Ortalama D vitamini bizimkine yakın olmasına rağmen, normal D vitamini birey oranı bizimkinin 3 katı kadardır. Bu da bölgelerin iklim koşullarıyla alakalı olabilir. Bu çalışmanın yapıldığı Ege Bölgesi daha çok güneş aldığı gibi insanların sağlık konusunda gösterdikleri hassasiyet de farklıdır. Ayrıca bu bölgenin denize yakın olması ve insanların denize girerken daha fazla güneş ışığı alabileceklerini de düşündürmüştür.

Ankara bölgesinde 2010-2011 arasında yapılan bir çalışmada hastalar 18-39, 40-69 ve 70 yaş üzeri olmak üzere üç gruba ayrılarak D vitamini düzeyleri incelenmiştir. Ancak yaş grupları arasında 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. Kadınlarda D vitamini düzeyi ortalama 24,0 ng/ml, erkeklerde ise 22,7 ng/ml bulunmuş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (21). Bizden farklı olarak bu çalışmada kadınlarda D vitamini düzeyi erkeklerden daha fazla bulunmuştur. Her iki cinsiyet ortalaması da bizimkilerden yüksektir. Katılımcıların öğrenim durumları ve çalışmaların yapıldığı mevsimler farklılığın sebebi olabilir.

Öğüş ve arkadaşlarınca 2012 Ocak ve Aralık ayları arasında 4168 hastanın serum D vitamini düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların %77,8 kadın, %22,2 erkektir. Ortalama D vitamini düzeyi tüm hastalar için 22,8 ng/ml saptanmıştır. Kadınlarda 22,4ng/ml, erkeklerde 23,7 bulunmuştur. Cinsiyetler arasında fark anlamlı bulunmuştur. Ocak ayı ortalama D vitamini düzeyi 15,1 ng/ml iken Haziran ayında 31,2 ng/ml saptanmıştır. Mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (22). Yine benzer şekilde poliklinik başvurularının çoğunluğunu kadınların oluşturduğu bu çalışmada da gösterilmiştir. Ortalama

düzeyley diğer çalışmalara benzer Şekilde 22-23 ng/ml civarındadır. Bizim bulduğumuz değerlerden ise 8-10 ng/ml fazladır. Daha önce de belirtildiği gibi iklim ve bölgesel koşullar bu farkı doğurmuş olabilir. Bu çalışmada yaz dönemi de varken bizim çalışma sadece kiş dönemini incelemiştir. Bu durum D vitamini düzeylerinin bizde daha dşuk çıkmasının muhtemel sebebidir.

Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre HbA1c, glukoz, insülin ve homa Ir dağılımları incelenmiştir. Buna göre cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmezken, yaş grupları arasında HbA1c ve glukoz açısından fark grlmştir. Yaş arttıķa HbA1c ve açlık kan glukozunun arttığı grlmştir. Yaş arttıķa diyabet parametrelerinin artması beklenen bir durumdur. Erkeklerde insülin direnci ortalama 2,1, kadınlarda 2,3 bulunmuştur. Yaş gruplarında insülin direnci dağılımına baktığımızda 18-35 yaş grubunda 2,2, 36-50 yaş grubunda 2,2 ve 50 yaş üstü grupta ise 2,3 bulunmuştur.

Katılımcıların D vitamini gruplarının HbA1c, açlık kan glukozu, insülin ve homa Ir değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Vitamin D grupları arasında bu değişkenlerin tamamı açısından anlamlı fark vardır. Vitamin D eksiklik düzeyi ykseldiķe HbA1c, glukoz, insülin ve homa Ir değerlerinin arttığı grlmştir. Şiddetli vitamin D eksikliği olanların %57,6'sında, vitamin D eksikliği olanların %22,3'nde, vitamin D yetmezliği olanların %8,3'nde insülin direnci tespit edilmişken; vitamin D düzeyi normal olanların hiçbirinde insülin direnci yoktur. Vitamin D eksiklik derecesi arttıķa insülin direnci görülme sıklığı da artmaktadır. Ayrıca vitamin D, glukoz, insülin ve homa Ir değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Buna göre vitamin D düzeyi ile HbA1c düzeyleri arasında negatif yönlü zayıf korelasyon; vitamin D düzeyi ile glukoz, insülin ve homa Ir değerleri arasında ise negatif yönlü orta düzeyde korelasyon bulunmuştur. Vitamin D azaldıķa açlık kan şekeri, açlık kan insülini ve homa Ir değerleri artmaktadır. Beklendiği Şekilde glukoz, insülin ve homa Ir değerleri arasında da pozitif yönlü korelasyon vardır.

in'de 2011 yılında yapılan bir çalışmada glukoz toleransı olmayan 897 hastanın D vitamini düzeyi incelenmiş, çalışmamıza benzer Şekilde D vitamini ile insülin direnci arasındaters ilişki olduğu, ayrıca dşuk D vitamini seviyesinin pek çok metabolik hastalık için risk faktörü olduğu saptanmıştır (60).

Badawi ve arkadaşlarınca Kanada'da 1928 hastanın plazma 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 (61). Bu çalışmada farklı olarak erkeklerde insülin direnci değeri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya alınan kişilerin farklı özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Song ve arkadaşlarınca 65 yaş üstü serum D vitamin düzeyi ile insülin direnci karşılaştırılmıştır. Ortalama serum D vitamini seviyesi erkeklerde kadınlara oranla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (49,4 ng/ml-39,9 ng/ml). Sadece erkek hastalarda serum D vitamini ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Kentsel bölgede yaşayanlarda kırsala göre ortalama serum D vitamini seviyesi her iki cinsiyette de daha düşük, insülin direnci ise daha yüksek bulunmuştur (62). Yukardaki yurt dışı yayınlar çalışmamızı destekler nitelikte D vitamini ile insülin direnci arasındaki ters yönlü - negatif ilişkiyi göstermektedir.

Ankara'da yapılan bir çalışmada insülin direnci olan hastaların %6,8'inin serum D vitamini seviyesi normal iken, insülin direnci olmayanlarda ise bu oran %9,3'tür. D vitamini yetersiz-eksik olarak değerlendirilenlerin(<30ng/ml) %38,1'inde insülin direnci saptanmıştır. İnsülin direnci ile plazma D vitamini seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (38).Eskişehir'de 39 normal kilolu birey ve 66 obez hasta ile yapılan çalışmada, obez grupta insülin direnci ortalaması 2,78 saptanırken normal kilolu grupta 1,79 bulunmuştur. İnsülin direnci ve serum D vitamin seviyesi bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (63). Erdönmez ve arkadaşlarınca yaş ortalaması 14,2 olan 301 lise öğrencisinde serum D vitamini ve insülin direnci değerlendirilmiştir. Katılımcılar serum D vitamini seviyesine göre <10 ng/ml, 10-20 ng/ml ve >20 ng/ml olarak 3 gruba ayrılmıştır. Her üç grup içinde serum D vitamini seviyesi ile insülin direnci arasında ilişki bulunamamıştır (64).

Görüldüğü gibi çalışmanın yöntemi değiştikçe D vitamini ile insülin direnci varlığı arasındaki ilişki değişebilmektedir. Ancak genel olarak D vitamini azaldıkça insülin direncinin geliştiğini söyleyebiliriz. Eskişehir'de yapılan çalışmada obez hastalar ile normal kilolu hastalar arasında insülin direnci açısından ciddi bir fark bulunması insülin direncinin sadece tek bir faktöre bağlı olmadığını multifaktöryel

bir sürecin sonunda ortaya çıkabildiğini düşündürmektedir. Erdönmez ve arkadaşlarının lise öğrencilerinde insülin direnci D vitamini arasında anlamlı bir ilişki bulamaması da insülin direnci gelişiminde yaşın ve ek bir takım sağlık problemlerinin birlikte etki ettiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada katılımcıların %8,0'nın LDL değeri, %28,5'inin trigliserid değeri, %42,2'sinin total kolesterol değeri normalden yüksekken, %58,6'sının HDL değeri normalden düşük bulunmuştur. Genel olarak dislipidemi sıklığı %78,7'dir. Erkeklerde dislipidemi sıklığı %83,3 iken, kadınlarda %76,4'tür. 18-35 yaş arasında dislipidemi sıklığı %66,1 iken, 36-50 yaş grubunda %85,6 ve 50 yaş üstünde %79,6'dır. 81 kişide (%32,5) insülin direnci tespit edilmiştir. HDL kadınlarda, trigliserid ise erkeklerde anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Yaş grupları arasında ise LDL ve total kolesterol değerleri arasında istatistiksel açıdan fark vardır. Yaş grupları ikiye bölünerek kıyaslandığında LDL ve total kolesterol açısından farkın 18-35 yaş arası ile 36-50 yaş arası ve 18-35 yaş arası ile 50 yaş üzeri grupları arasında olduğu görülmüştür.

İnsülin direnci olan katılımcılarda olmayanlara göre anlamlı şekilde trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğüne daha sık rastlanmıştır. İnsülin direnci olanlarda olmayanlara göre LDL ve total kolesterol parametreleri de yüksek olmasına rağmen fark bulunmamıştır.

Cai ve arkadaşlarının 2008'de Çin, Pekin'de yapmış olduğu çalışmada 18-79 yaş arasındaki katılımcılarda dislipidemi sıklığı %35,4, erkeklerde %42,9, kadınlarda %30,1; total kolesterol yüksekliği %12,2, LDL yüksekliği %17,9, HDL düşüklüğü %12,0, trigliserid yüksekliği %15,1 tespit edilmiştir (65). Janus ve arkadaşlarının 2004-2006 yılları arasında Avusturalya'da yaptığı çalışmada 25-74 yaş arasındaki katılımcılarda hiperkolesterolemi sıklığı %48 bulunmuştur (66). Zweifler ve arkadaşlarının 2003-2007 seneleri arasında yapmış olduğu çalışmada 45 yaş ve üzeri katılımcıların %55'inde dislipidemi tespit edilmiştir (67). Aguilar-Salinas ve arkadaşlarının 2006'da yapmış olduğu çalışmada 20-69 yaş arasında HDL düşüklüğü sıklığı %60,5 tespit edilmiştir. Hiperkolesterolemi sıklığı %43,6 olarak bulunmuş, hipertrigliseridemi ise toplumun %31,5'inde görülmüştür (68). İngiltere'de 2006 senesinde yapılan çalışmada; erkeklerin %57'sinde, kadınların ise %61'inde kolesterol düzeyleri 193,3 mg/dl ve üzerinde tespit edilmiştir (69). Uluslararası

literatürle kıyaslandığında bizim çalışmada genel olarak dislipidemi sıklığının daha fazla olduğu hatta bazı yayınlara göre 2 kat fazla dislipidemi tespit ettiğimizi gördük. Bir diğer dikkat çekici farklılık ise yurt dışı yayınlarda LDL yüksekliği daha sık iken, biz HDL düşüklüğünü daha fazla bulduk. Bu sonuçlar ülkelerin farklı lipid parametrelerine sahip oldukları hipotezini destekler niteliktedir.

Onat'ın 1990 yılında yaptığı Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) taramasında erişkinlerin dörtte birinde hiperkolesterolemi (>200 mg/dl) tespit edilmişken, otuz yaş üzerindeki bireylerde oranların erkeklerde %28, kadınlarda %35 olduğu görülmüştür (70). Çetin ve arkadaşlarının Tokat'ta yapmış oldukları çalışmada; katılımcıların %33,7'sinde hiperkolesterolemi (≥ 200 mg/dL), %50,9'unda HDL kolesterol düşüklüğü (<40 mg/dL), %36,2'sinde LDL kolesterol yüksekliği (≥ 130 mg/dL), % 36,1'inde trigliserid yüksekliği (≥ 150 mg/dL) tespit edilmiştir (69). Ortalama düzeylere bakıldığında; HDL 42 mg/dL, total kolesterol 186 mg/dL, LDL 119 mg/dL, trigliserid 142 mg/dL bulunmuştur (71).

Türk Kalp Çalışması'nda ise erkeklerin %32'si, kadınların %22'sinde hiperkolesterolemi (>200 mg/dl) bulunmuştur. HDL kolesterol düşüklüğüne (<40 mg/dl) erkeklerin %74'ü, kadınların %53'ünde rastlanmıştır. Sınırdan yüksek ve yüksek LDL kolesterol değerleri (>130 mg/dl); erkeklerin %37'si, kadınların %28'inde görülmüştür (72).

Erem ve arkadaşlarının Trabzon'da 20 yaş ve üzeri kişilerde yapmış olduğu çalışmada hiperkolesterolemi ($TK \geq 200$ mg/dl) %37,5, LDL yüksekliği (≥ 130 mg/dl) %44,5, HDL düşüklüğü (<40 mg/dl) %21,1, hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) %30,4 bulunmuştur. Yüksek total kolesterol, LDL ve trigliseridin yaşla birlikte arttığı ve 60-69 yaş grubunda en yüksek sıklıkta olup sonrasında düşmeye başladığı görülmüştür. Ortalama düzeylere bakıldığında; HDL 50,3 mg/dl, TK 190 mg/dl, LDL 127,5 mg/dl, TG 137,3 mg/dl tespit edilmiştir. Ortalama LDL ve TG erkeklerde daha yüksek iken HDL düzeyleri ise kadınlarda daha yüksek saptanmıştır (73).

Erzurum'da 2012'de 18 yaş üstü bireylerde yapılan bir çalışmada HDL ≤ 50 mg/dl, TK ≥ 200 mg/dl, LDL ≥ 160 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dl kriterlerinden en az birini taşıyan hastalar dislipidemik olarak kabul edilmiştir. Buna göre hastaların %76 gibi yüksek bir oranında dislipidemi bulunmuştur. En sık görülen bozukluğun HDL

kolesterol düşüklüğü olduğu ve bu oranın dislipidemide %90'lara kadar yaklaşmış olduğugörülmüştür(74).

Yurtiçi yapılan bu çalışmaları değerlendirdiğimizde; Türk halkında en sık HDL en az olarak da TK düzeylerinde bozukluk saptandığı görülmektedir. Türkler'in özellikle plazma HDL düzeyleri düşüklüğü ile karakterize özgün bir lipid ve lipoprotein profili olduğu bilinmektedir (75). Erzurum'da yapılan çalışmada bizim sonuca çok yakın bir oranda dislipidemi sıklığı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada bulunan HDL düşüklüğü bizim çalışmayla beraber diğer çalışmalardan daha yüksek sıklıktadır. Bu durum bize Erzurum-Kars bölgelerinin beslenme alışkanlıklarının bu anormal HDL bozukluğuna yol açabilecek bölgesel bir sorun olabileceğini düşündürmüştür. Zira bu iki il birbirine coğrafik olarak yakındır ve HDL düşüklüğünün diğer çalışma bölgelerine göre bu denli düşük olması tesadüf olamaz.

Katılımcıların vitamin D durumları ile lipid parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Vitamin D düzeyi normal olanların %2,2'sinin, vitamin D eksikliği olanların ise %9,3'ünün LDL düzeyi yüksektir. Vitamin D düzeyi normal olanların %22,2'sinin, vitamin D eksikliği olanların ise %29,9'unun trigliserid düzeyi yüksektir. Vitamin D düzeyi normal olanların %33,3'ünün, vitamin D eksikliği olanların ise %44,1'inin total kolesterol düzeyi yüksektir. Vitamin D düzeyi normal olanların %51,1'inin, vitamin D eksikliği olanların ise %60,3'ünün HDL düzeyi düşüktür. Buna göre vitamin D grupları ile lipid parametreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca vitamin D düzeyi normal olanların %68,9'unda, vitamin D eksikliği olanların ise %80,9'unda dislipidemi tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her durumda vitamin D düzeyi eksik olanlarda dislipidemi parametreleri daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamıza benzer şekilde Chadhuri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği olanlarda dislipidemi görülme sıklığının D vitamini eksikliği olmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (76). Zhangve arkadaşları tarafından Kazak popülasyonunda yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olmayan, hafif derecede ve şiddetli eksiklik olan 3 grup alınmış; D vitamini şiddetli eksikliği olan grupta LDL seviyesi anlamlı şekilde diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. D vitamini ile HDL ve TG arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada düşük D vitamininin LDL yüksekliğine neden olabileceği konusuna

dikkat çekilmiştir (77). Literatürde D vitamini LDL ilişkisi gösteren pek çok yayın mevcuttur (76,78,79). Ancak bu ilişkiyi desteklemeyen yayınlar da vardır (80).Eldeki bulgular D vitamin düzeylerinin lipid parametreleri ile dolayısıyla da dislipidemi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Katılımcıların vitamin D, boy, kilo ve BMI değerleri arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Buna göre vitamin D düzeyi BMI indeksi arasında negatif yönlü zayıf korelasyon bulunmuştur. Katılımcıların BMI değerleri 25'in altı, 25-30 arası ve 30 'un üzeri olmak üzere 3 gruba ayrılarak BMI ile insülin direnci arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre; BMI 25'in altı olan grupta %17,4 sıklıkta insülin direnci görülürken, BMI 25-30 olan grupta %34,6 ve BMI 30 üstü olan grupta ise %59,3 oranında insülin direnci görülmüştür.

2014 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada yer alanlar vücut kitle indeksine göre üç gruba (<25 kg/m², 25-30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) ayrıldığında gruplar arasında HOMA-IR değeri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (81). Oysa bizim çalışmada BMI ile insülin direnci arasında anlamlı fark vardır. Literatürde de (82,83,84) bizim bulguyu destekleyen yayınlar mevcuttur. İstanbul çalışmasında farklı bir sonuç çıkması yöntem farklılığı veya katılımcıların başka farklı özelliklerine bağlanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki bulgular da göstermiştir ki, vitamin D, dislipidemi ve insülin direnci birbirinden bağımsız düşünülemez. Pekçok yurt dışı ve yurt içi yayın da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Hatta obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi birçok hastalığın temelinde bu üçü yatmaktadır. Burada müdahale edilmesi en kolay yöntem kuşkusuz ki bireyleri yeterince güneş ışığı almaları konusunda eğitmek olacaktır. Ayrıca D vitamini taramalarıyla eksiklik saptanan kişilere yapılacak erken müdahaleler diğer risk faktörlerinin de kontrol altına alınmasıyla birlikte metabolik sendrom, dislipidemi, diyabet, obezite gibi birçok hastalığın önüne geçilmesini, var olanların da ilerlememesini sağlayabilecektir.

Bu çalışma sadece Kars ilinde bir üniversite hastanesinde yapıldığı için tüm Türkiye'yi temsil etmesi beklenemez. Katılımcıların sadece genel dahiliye polikliniğine başvuranlardan seçilmesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Zira seçilmiş bir polikliniğin tüm toplumu temsil etmesi beklenemez. Ülkemizde ciddi bir sorun

olduğu bilinen D vitamin eksikliği, dislipidemi ve insülin direnci konusunda daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



8. KAYNAKLAR

1. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 25(3): 1997S-2008S.2009
2. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett S. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 84(1):18–28,2006
3. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
4. Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: The clinical spectrum. *Advances in Endocrinology and Metabolism.* Mosby-Year Book. 1995; 6: 193-232
5. George A. Bray Classification and Evaluation of the Overweight Patient, *Handbook of Obesity, Clinical Applications, Third Edition, 2008, sayfa 1-29*
6. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucosetolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 1989;11: 141.
7. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/ stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987;120:1490 –1497.
8. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 25(3): 1997S-2008S.2009.
9. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc,* 81(3):353–73, 2006.

10. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl):1678S–88S, 2004.
11. Bikle DD. What's new in vitamin-D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol*; 19: 383-388, 2007.
12. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW et al. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*, 91(6):2552–5, 1993.
13. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th edition, part XIV. in: 2246- 2249, 2004.
14. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 49(5):1063–9, 2007
Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res*, Suppl 2:V81–5, 2007.
15. Langley S. The ABC of vitamin D a primer for physicians. *Medical post*. Toronto. vol43, In: 23, 2007.
16. Jorde R, Sneve M, Emaus N, et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study. *Eur J Nutr*, 49:401-407, 2010.
17. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-94.
18. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664.
19. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
20. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664.
21. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5.
22. Ögüş E, Sürer H, Kılınç AŞ, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, Karakaş A. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi. *Ankara Med J*,2015, 15(1):1-5.

23. Harvey Ra, Champe Pc, Lippincott"s Illustrated Reviews Biochemistry Çeviri: Ulukaya E.Lippincott"sillustrated Reviews Serisinden: Biyokimya, 3.Baskı İstanbul: Nobel tıp Kitabevleri, 2007: 179-242.
24. Onat T. Emerk K. Sözman Ey. İnsan Biyokimyası Kitabı. Ankara, Palme Yayıncılık. 2006: s:327-393.
25. Mahley Rw, Weisgraber Kh, Bersot. Tp. Disorders of Lipid Metabolism In: Kronenberg Hm Ed. Williams"textbook of Endocrinology, Ed:11th, Philedelphia: Saunders/Elsevier. 2008:p:1589-1631.
26. Jameson JL, Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition. Çeviri: Bereket A(ed), Akçay T. Harrison Endokrinoloji 16. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2009: 333-354.
27. Koloğlu T. Dislipidemik Çocuklarda Makrofaj Aktivasyonunun Göstergesi Olarak Kitotriozidaz Enzim Aktivitesinin Ölçümü. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2010
28. Singer R. Serum LDL-C Tayininde İki Direkt Yöntem ile Friedewald Formülü Karşılaştırılması ve Küçük, Yoğun LDL-C Ölçüm Yöntemi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006
29. Duell PB, Illingworth DR, Connor WE. Disorders of lipid metabolism. In Felig P, Frohman LA (eds). Endocrinology & Metabolism, 4th edition. New York: McGraw-Hill, 2001: 993-1076.
30. Yılmaz G. Atorvastatin Kullanan Dislipidemi Hastalarında Tedavi Öncesi ve 3 Ay Sonrası Serum Paraoksonaz-1 ve Okside LDL Düzeyleri. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
31. Akçay G, Akçay MN, Orbak R. Ansiklopedik Sözlük İlaveli Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları. Ankara, Aktif Yayınevi.2012,s:335-349.
32. Alwaili K, Alrasadi K, Awan Z, Genest J. Approach To The Diagnosis And Management of Lipoprotein Disorders. Curropin Endocrinol Diabetes Obes2009;16(2):132-40.20 J, Hegele Ra, Joy T. Novel Lpl Mutations Associated

With Lipoprotein Lipase Deficiency: Two Case Reports And A Literature Review. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87:151–160.

33. Poda M. Kalıtsal Dislipidemi Fenotipleri ve Genetik İlişkiler Üzerine Derleme. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2011;1(2):s:14-19.

34. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, 2002, Publication No. 02-5215.

35. Henquin JC. Cell Biology of Insulin Secretion. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.

36. Bloomgarden ZT. Insulin resistance concepts. *Diabetes Care*, 2007. 30(5): p. 1320-6

37. Keskin M, Kurdoğlu S. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* April 2005 Vol.115 No. 4.

38. Babırhan Dk. 2014 Yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerinde İnsülin Direnci Olan Hastalar İle Sağlıklı Bireylerin D Vitamini Düzeyinin Karşılaştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016

39. R. C. Turner, R. R. Holman, D. Matthews, T. D. Hockaday ve J. Peto, «Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations,» *Metabolism*, cilt 28, pp. 1086-1096, 1979.

40. T. M. Wallace, J. C. Levy ve D. R. Matthews, «Use and Abuse of HOMA Modeling, *Diabetes Care*, cilt 27, pp. 1487-1495, 2004.

41. Jorvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343,91-95.

42. Olefsky JM, Reven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insülin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1997;26.680-88.

43. Nuutila P, Raitaka M, Lonn H. Role of blood flow in regulating insulin-stimulated glucose uptake in humans. *J Clin Invest* 1996; 97:1741-47.
44. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644-51.
45. Stone K.D Receptors: Structure and Function. *Am J Med* 1998;105:244-50.
46. Ferrannini E, Vichi S, Beck NH, et al. European group for the study of insulin resistance (EGIR) insulin action and age. *Diabetes* 1996;945-947.
47. Kern P, Subramanian R, Chunling L. Adipose tissue TNF and IL-6 expression in obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:745-51.
48. 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.
49. 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.
50. Boucher, BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. (1995). Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*, 38,1239-1245
51. Hollick MF, Krane SM. Introduction to Bone and Mineral Metabolism, in Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed, McGraw Hill Companies; 2001. p. 2198–2201.
52. Hawkins M., Rosetti L. Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Kahn CR., Weir GC., King GL., Jacobson AM., Moses AC., Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 425-441.
53. Zimmet ZP, Grady SM, Eckel RE. The Metabolic Syndrome. *Lancet*, 2005; 365:1415-1428.
54. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi F, Calabresi L, Sirtari CR. et al. Triglycerides are Major Determinants of Cholesterol Esterification/

Transfer and HDL Remodelling in Human Plasma. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1995; 18:19-28.

55. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The Metabolic Syndrome. *Pathology Biology*, 2006; 54: 375-386.

56. Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayın Komisyonu Yayını; İzmir, 2001

57. Holick MF. Vitamin D Deficiency, *Medical Progress. The New England Journal Of Medicine*. 2007;357 (3): 266–281.

58. Song BM, Kim HC, Choi DP, Oh SM, Suh I. *Yonsei Med J* 55(4):1036-1041, 2014

59. 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.

60. Lin Ding, Congcong Wang, Heliang Ma, Yuling Tian, Yong Lu, and Shuguang Pang Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Endocrinology* Volume 2014, Article ID 870235, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/870235>

61. Alaa Badawi Suzan Sayegh eman Sadoun Mohamed al-Thani Paul arora Pierre S haddad *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7 297–303

62. Song BM, Rhee Y, Kim CO, Youm Y, Lee KMKEY, Lee JM. Young Mi Yoon and Hyeon Chang Kim *Nutrients* 2014, 6, 5806-5818; doi:10.3390/nu6125806

63. Bilge, et al Vitamin D and HOMA IR values in Obese Subjects *Nigerian Journal of Clinical Practice* May-Jun 2015 Vol 18 Issue 3

64. Dilek Erdönmez, Şükrü Hatun, Filiz Mine Çizmecioğlu, Alev Keser *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(4):198-201 DO I: 10.4274/jcrpe.507

65. Cai L, Zhang L, Liu A, Li S, Wang P. Prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in Beijing, China. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2011; 18: 1-10.

66. Janus ED, Tiedemen TP, Dunbar JA et al. Dyslipidemia in rural Australia: prevalence, awareness and adherence to treatment guidelines in the Greater Green Triangle Risk Factor Study. *The Medical Journal of Australia* 2010; 192 (3): 127-132.

67. Zweifler RM, McClure LA, Howard WJ et al. Rational and geographic differences in prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia: the reasons for the Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Neuroepidemiology* 2011; 37: 39-44.
68. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, Rojas R. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México* 2010; 52 (1): 44-53.
69. Jonathan Morrel. Lipid disorders pocket science evidence and exprience 2th edition. Çeviri: Ersoy B. Lipidler bilimsel cep klavuzu bilgi ve deneyim 2. baskı. İstanbul: AND Danışmanlık Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2011; 1-77.
70. Onat A. Türk halkında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. *TEKHARF Çalışması* 2009; 4: 39-58. www.tekharf.org
71. Çetin İ, Yıldırım B, Şahin Ş, Şahin İ, Etikan İ. Serum lipid and lipoprotein levels, dyslipidemia prevalence, and the factors that influence these parameters in a Turkish population living in the province of Tokat. *Turk J Med Sci* 2010; 40 (5): 771-782.
72. Onat A. Türk halkında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. *TEKHARF Çalışması* 2009; 4: 39-58. www.tekharf.org
73. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Değer O, Koçak M, Topbas M. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. *Endocrine* 2008 Aug-Dec; 34 (1-3): 36-51.
74. Yakıcı Ö. İç Hastalıkları Polikliniğinde Dislipidemi Sıklığı ve Bilincinin Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Erzurum 2012
75. Mahley RW, Pepin GM, Bersot TP, Palaoğlu KE, Özer K. Türk Kalp Çalışması'nda yeni sonuçlar: plazma lipidleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri düşüklüğünde tedavi için rehber öneriler. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 93-103.
76. Chaudhuri JR, Mridula KR, Anamika A. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D and dyslipidemia in Indian subjects. *J Lipids*,10.1155/2013/623420, 2013
77. Zhang MC, Li HX, Liu HM. Serum Vitamin D is Low and Inversely Associated with LDL Cholesterol in the Kazak Ethnic Population: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit [Internet]*. 2014 Jan [cited 2014 Aug 4];20:1274-83.

Available

from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4114700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

78. Toxqui L, Blanco-Rojo R. Changes in blood pressure and lipid levels in young women consuming a vitamin D-fortified skimmed milk: a randomised controlled trial. *Nutrients*. 5(12):4966–77. 2013
79. Saedisomeolia A, Taheri E. Association between serum level of vitamin D and lipid profiles in type 2 diabetic patients in Iran. *J Diabetes Metab Disorder*. 13(1):7, 2014
80. Sollid ST, Hutchinson MYS, Fuskevåg OM et al. No effect of high-dose vitamin d supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care* 37(8):2123–31, 2014
81. Köskenli V. Obezite ve İnsülin Direnci. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2014
82. Garcia-Estevez DA, Araujo-Vilar D, Saavedra-Gonzalez A, Fiestras-Janeiro G. ve Cabezas-Cerrato J. Analysis of the Relationship Between Body Mass Index, Insulin Resistance, and Beta-Cell Function: A Cross-Sectional Study Using the Minimal Model. *Metabolism*. cilt 53, no. 11, pp. 1462-1466, 2004.
83. Liao YL, Lin SC. ve Hsu CH. Waist circumference is a better predictor than body mass index of insulin resistance in type 2 diabetes. *Int J Diabetes & Metab*, cilt 19, pp. 35-40, 2011.
84. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA ve Duncan AW, Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care*, cilt 24, pp. 460-464, 2001.

9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Edip KAPI

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: dr.edipkapi@gmail.com

1984 : Mekke’de doğdu.

2003-2010 : Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldu.

2013-... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.