

TC

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# D VİTAMİNİ VE PARAOKSONAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge DOKUZLAR

İZMİR 2014

TC

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# D VİTAMİNİ VE PARAOKSONAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge DOKUZLAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tez hazırlama sürecinde çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında sonsuz destek veren tez danışman hocam Prof.Dr.Fırat Bayraktar'a;

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tüm özverisi ile tıbbi çalışmaların yapılışı ve yönetilişi bakımından ufkumu açan, mesleki bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren Uzm. Dr. Mehmet Çalan'a,

İç Hastalıkları ihtisasım sırasında eğitimime ve kişisel gelişimime katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Üyeleri ve Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Fatoş Önen'e,

Tezime katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr. Ali Rıza Şişman'a,

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olan, benimle iyi ve kötü günlerimi paylaşıp bu süreci güzelleştiren dostlarım Dr. Aybüke Olgun, Dr. Muhammed Ali Kıyak, Dr. Durmuş Ali Sert, Dr. Tuğba Tüylü, Dr. Aslıgül Erdal, Dr. İbrahim Çam'a,

Başlangıçtan bu yana tez hastalarımın büyük bir bölümünün toplanmasındaki yardımlarından ötürü Bilal Çorak'a,

Değerli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her ve zaman yanımda olan ve sabırları hiç tükenmeyen annem, babam ve ağabeyime,

Son olarak her zaman yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Uğur Dokuzlar'a ve hayatımın anlamı Defne'ne ;

sonsuz teşekkür ediyorum.

Saygılarımla

Dr. Özge Dokuzlar

DEÜTF İç Hastalıkları

İZMİR

## İÇİNDEKİLER

<b><u>İÇİNDEKİLER.....</u></b>	<b><u>I</u></b>
<b><u>ŞEKİL LİSTESİ .....</u></b>	<b><u>III</u></b>
<b><u>TABLO LİSTESİ .....</u></b>	<b><u>IV</u></b>
<b><u>KISALTMALAR.....</u></b>	<b><u>V</u></b>
<b><u>ÖZET.....</u></b>	<b><u>VII</u></b>
<b><u>SUMMARY.....</u></b>	<b><u>VIII</u></b>
<b><u>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b><u>2. GENEL BİLGİLER.....</u></b>	<b><u>3</u></b>
<b>2.1. D VİTAMİNİ .....</b>	<b>3</b>
2.1.1. Tanım ve Önemi .....	3
2.1.2. D Vitamini Sentezi .....	3
2.1.3. D Vitamini Metabolizması .....	4
2.1.4. D Vitamini Eksikliği .....	6
2.1.5. D Vitamini Eksikliği İçin Risk Grupları .....	7
2.1.5.1. Yaşlılar .....	7
2.1.5.2. Çocuklar .....	7
2.1.5.3. Enlem ve Mevsim .....	8
2.1.5.4. İlaçlar .....	8
2.1.5.5. Yağ Malabsorbsiyonu .....	8
2.1.5.6. Gastrointestinal hastalıklar .....	8
2.1.5.7. Kronik Böbrek Hastalığı .....	9
2.1.5.8. Obezite .....	9
2.1.5.9. Kapalı Giyinme ve/veya Güneş Koruması.....	9
2.1.6. D Vitamininin Etkileri.....	10
2.1.6.1. D vitamini ve Kanser.....	10
2.1.6.2. D Vitamini ve Diyabet .....	11
2.1.6.3. D Vitamini ve Metabolik Sendrom .....	12
2.1.6.4. D Vitamini ve İmmün Sistem .....	13
2.1.6.5. D vitamini ve Hipertansiyon .....	13
2.1.6.6. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	14
<b>2.2. Paraoksonaz (PON 1) .....</b>	<b>17</b>
2.2.1. Tarihçe.....	17
2.2.2. Paraoksonaz Gen Ailesi .....	17
2.2.3. Yapı ve Etki .....	18

2.2.4.	PON1 Polimorfizmi .....	20
2.2.5.	PON1 Düzeyini Etkileyen Faktörler .....	21
2.2.6.	Paraoksonaz 1 ve Koroner Arter Hastalığı .....	23
2.2.7.	Obezite, Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diyabetes Mellitus ta Paraoksonaz.....	24
<b>3.</b>	<b><u>ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM .....</u></b>	<b>26</b>
3.1.	Araştırma Grubu .....	26
3.2.	Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması .....	27
3.3.	Laboratuvar Ölçümleri .....	27
<b>4.</b>	<b><u>İstatistiksel Analizler .....</u></b>	<b>29</b>
<b>5.</b>	<b><u>Bulgular .....</u></b>	<b>29</b>
5.1.	Korelasyon analizi .....	33
5.2.	PON1 aktivitesi .....	33
5.3.	D vitamini .....	34
<b>6.</b>	<b><u>Tartışma.....</u></b>	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b><u>LİTERATÜR .....</u></b>	<b>42</b>

## **ŞEKİL LİSTESİ**

Şekil-1: D Vitamini Metabolizması

Şekil-2: D Vitamini Eksikliğinin Kardiyovasküler Etkilerinin Olası Mekanizmaları

Şekil-3: Paraoksonaz enzim yapısı

Şekil-4: Kolesterol geri taşınımı

Şekil-5: D vitamini düzeylerine göre bireylerin PON1 değerlerinin gösterilmesi.

Şekil-6: Serum D vitamin düzeyi ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Şekil-7: Serum HDL kolesterol düzeyi ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Şekil-8: Yaş ile serum PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Şekil-9: Serum hs-CRP düzeyi ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Şekil-10: HOMA-IR ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Şekil-11: Serum D vitamin düzeyi ile BMI arasındaki ilişki.

Şekil-12: Serum D vitamin düzeyi ile hs-CRP arasındaki ilişki.

Şekil-13: Serum D vitamini düzeyi ile trigliserid düzeyi arasındaki ilişki.

Şekil-14: Serum D vitamin düzeyi ile LDL düzeyi arasındaki ilişki.

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo-1: D vitamini seviyesine göre klinik tanımı

Tablo-2: D vitamin düzeyine göre bireylerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Tablo-3: Serum PON1 aktivitesi ve D vitamini düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişki.

## **KISALTMALAR**

Apo:	Apolipoprotein
ABCG1:	ATP binding cassette transporter G-1
Arg:	Arginin
Ca:	Kalsiyum
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
Cl:	Klor
CRP:	C Reaktif Protein
DBP:	D Bağlayıcı Protein
D <sub>2</sub> Vitamini:	Ergokalsiferol
D <sub>3</sub> Vitamini:	Kolekalsiferol
DEÜTF:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi
DM:	Diabetes Mellitus
FGF-23:	Fibroblast Growth Factor 23
HBA1c:	Hemoglobin A1C
HDL:	Yüksek Dansiteli (yoğunluklu) Lipoprotein (high density lipoprotein)
Gln:	Glisin
IL:	İnterlökin
INF-gama:	İnterferon-gama
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
LCAT:	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL:	Düşük Dansiteli (yoğunluklu) Lipoprotein (low density lipoprotein)

Leu:	Lösin
MAP:	Mitojen aktive eden protein
Met:	Metiyonin
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
oxLDL:	Okside LDL
PKOS:	Polikistik over sendromu
PTH:	Parathormon
PON:	Paraoksonaz
RXR:	Retionik Asit X Reseptörü
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
UV-B:	Ultraviyole B
VDR:	Vitamin D Reseptörü
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
1,25(OH) <sub>2</sub> D:	1,25-dihidroksikolekalsiferol

## ÖZET

### D VİTAMİNİ VE PARAOKSONAZ

Dr. Özge DOKUZLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 35340 İnciraltı/İzmir

[ozgedokuzlar@gmail.com](mailto:ozgedokuzlar@gmail.com)

**Amaç:** D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler olay riskinde artış söz konusudur. Paraoksonaz (PON1) enzim aktivitesi yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) aktivitesini belirleyen faktörlerden birisidir. Paraoksonaz enzim aktivitesindeki azalmanın da kardiyovasküler olay riskini artırdığı bilinmektedir. Araştırmamızda serum D vitamini düzeyi ile paraoksonaz aktivitesinin ilişkili olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Araştırmamız kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. DEÜTF Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran ve D vitamini düzeyine bakılan 18-50 yaş arası ve benzer demografik özelliklere sahip 200 birey çalışmaya alındı. Bireyler D vitamini düzeyine göre normal ( $>30$  ng/dl; n=45), eksiklik (20-30 ng/dl; n=60), yetmezlik (10-20 ng/dl; n=55) ve derin yetmezlik ( $<10$  ng/dl; n=40) olarak 4 gruba ayrıldı. Araştırma grubundaki hastalardan rutin kontroller için alınan kan numunesine ek olarak PON1 çalışmak için bir kırmızı tüpe 10 cc ek kan alındı. Ayrıca hastaların daha önce yapılmış ve sistemde var olan testlerinden lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri (ALT), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), hs-CRP, Ca, P, D vitamini, açlık kan şekeri, insülin, PTH, albümin olgu rapor formuna kayıt edildi.

**Bulgular:** PON1 aktivitesi ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $r=0.025$ ,  $p=0.729$ ). Ayrıca PON1 aktivitesi ile diğer parametreler arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** D vitamininin ve PON1 enzim aktivitesinin ayrı ayrı kardiyovasküler olay riskini artırdığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinden sorumlu yollardan birinin PON1 enzim aktivitesi olup olmadığını araştırmak amacı ile yaptığımız çalışmada serum 25(OH)D seviyeleri ile PON1 enzim aktivitesi arasında ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini, Paraoksonaz 1

## **SUMMARY**

### **VİTAMİN D AND PARAOXONASE**

Dr.Ozge DOKUZLAR

Dokuz Eylül University School of Medicine , Department of Internal Medicine

Dokuz Eylül University School of Medicine , Department of Internal Medicine, 35340 İnciraltı/İzmir

ozgedokuzlar@gmail.com

**Objective:** There is relationship between Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular events. Paraoxonase (PON1) enzyme activity is one of factors that adjust activity of high density lipoprotein (HDL). It is known that decreased activity of PON1 also causes an increase in cardiovascular event risk. In this study we aimed to determine whether there is a relationship between serum Vitamin D levels and paraoxonase activity or not.

**Method:** Our study was designed as a cross sectional study. 200 individuals between the ages of 18-50, admitted to Endocrinology Department of DEÜTF Hospital and serum Vitamin D level measured was included to this study. Individuals, divided into four groups according to vitamin D levels: sufficient (>30 ng/dl; n=45), mild-moderate deficiency (20-30 ng/dl; n=60), deficiency (10-20 ng/dl; n=55) ve severely deficiency (<10 ng/dl; n=40). In this study group 10 cc more blood sample taken for PON 1 measurments in to a red tube, while taking for routine blood tests. Additonally lipid profiles, ALT, BUN, creatinine, hs-CRP, Ca, P, Vitamin D, fasting blood glucose, insulin, PTH and albumine levels are recorded to forms from hospital network system.

**Results:** In this study we did not determine a statistically significant relationship between PON 1 activity and vitamin D levels ( $r=0.025$ ,  $p=0.729$ ). Additionally there was not a relationship between any of other parameters.

**Conclusion:** Effect of Vitamin D and PON1 enzyme activity on cardiovascular event risk determined in lots of previous studies. In this study objected to determine whether PON 1 enzyme activity is a pathway for vitamin D effects on cardiovascular system or not we did not found any relationship between PON 1 activity and serum 25(OH)D levels.

**Keywords:** Vitamin D, Paraoxonase

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini steroid yapıda bir hormondur. İnsanlarda D vitamini ciltte ultraviyole B (UV-B) ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir veya süt ve süt ürünleri gibi besinlerden beslenme yolu ile alınır (1). Diyetle alınan veya güneş ışını ile oluşan D3 vitamini karaciğerde 25 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi ile hidroksillenerek 25(OH)D oluşur. Sonra böbrekte bulunan 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksillenerek D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D (kalsitriol) oluşur (2).

D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D bir çekirdek reseptörü olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. Bu reseptör tüm vücuttaki dokularda bulunur. D vitaminin bağırsaklardan kalsiyum emilimi için gerekli olduğu ve iskelet sağlamlığının ve kalsiyum homeostazının sağlanmasında merkezi rol aldığı iyi gösterilmiştir. Genellikle D vitamini eksiliğinin en karakteristik sonuçları kas iskelet sistemini tutar, çocuklarda raşitizme, yetişkinlerde osteomalaziye yol açar (3). 1 $\alpha$ -hidroksilaz ve VDR'nin geniş doku dağılımı ile uyumlu olarak D vitamininin çok sayıda iskelet dışı etkisi de vardır (4). D vitamini reseptörlerinin osteoblastlar, bağışıklık hücreleri, sinir hücreleri, pankreas beta hücreleri, damar endotel hücreleri ve muhtemelen miyositler ve kalp kası hücreleri gibi pek çok değişik hücre tipinde var olduğu bilinmektedir (3). Bu nedenle düşük 25(OH)D seviyeleri koroner arter hastalığı, diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilendirilmiştir (4).

D vitamini eksikliği dünyada çok yaygın bir sağlık sorunudur (5). D vitamini düzeyinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi anlaşıldıktan sonra D vitamin düzeyi ile serum lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu kesitsel çalışmalarda D vitamin düzeyi ile HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol arasında pozitif, trigliserid ile negatif bir korelasyon saptanmıştır.

PON-1 kalsiyum bağımlı bir esterazdır ve dolaşımda HDL'ye bağlanarak taşınır. Son yıllarda PON-1'in LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterolü oksidatif strese karşı koruduğu, makrofajların köpük hücresi formuna dönüşümünün azalttığı ve ateroskleroza karşı koruyucu olduğu anlaşılmıştır (6).

Yapılan çalışmalarda D vitamininin 200'den fazla gen üzerinde direkt veya indirekt etki gösterdiği saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalık riskini

artırdığı çalışmalarla kanıtlanmış ancak bu etkiyi hangi mekanizmalarla gerçekleştirdiği net olarak tespit edilememiştir. HDL'nin aktivitesini belirleyen bir enzim olan Paraoksonaz'ın da kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

Araştırmamızdaki temel amaç kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkili olan D vitamini düzeyi ile paraoksonaz enzim aktivitesi arasında ilişki olup olmadığını, paraoksonazın D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinde mevcut yollardan biri olup olmadığını saptamaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. D VİTAMİNİ**

#### **2.1.1. Tanım ve Önemi**

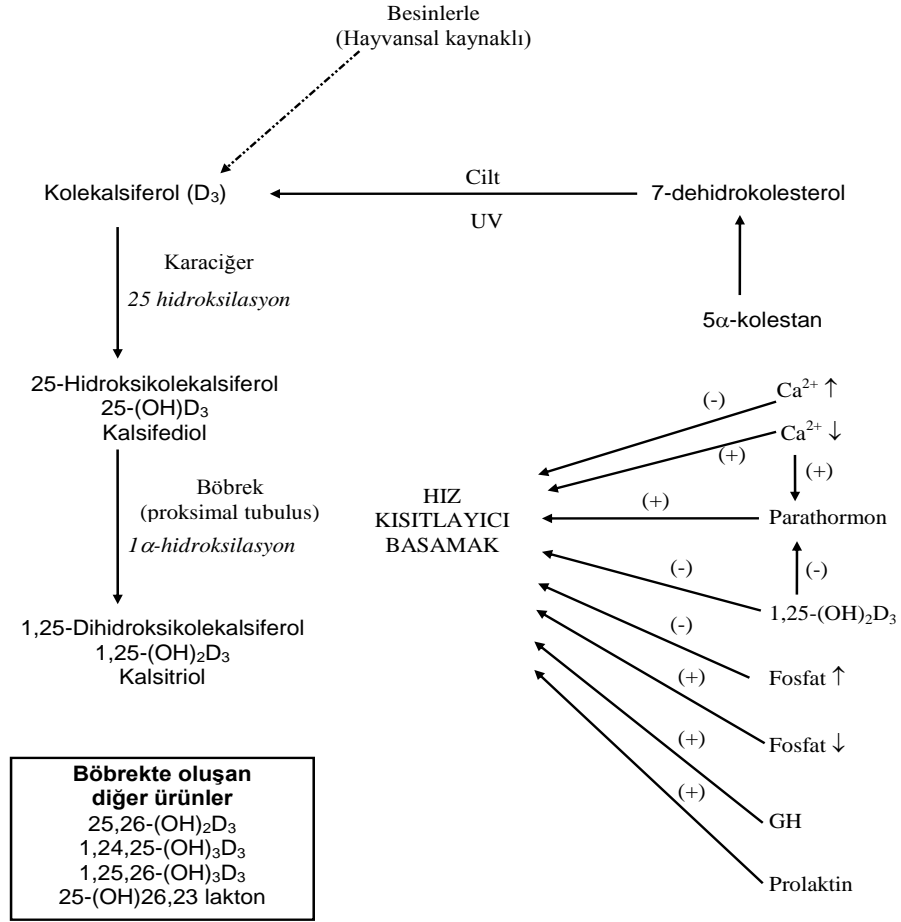
Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (7).

D vitamini yağda çözünen steroidlerin bir bileşimidir, D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) formu olmak üzere iki önemli formu vardır. D<sub>2</sub> formu omurgasızlar ve bitkilerdeki, D<sub>3</sub> formu ise insanlardaki baskın formdur. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D), parathormon ve kalsitonin vücuttaki kalsiyum ve fosfor homeostazının düzenlenmesinden büyük oranda sorumludur (8).

D vitamininin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine olan etkisi bilinmektedir. Ancak yeni yapılan araştırmalar D vitamininin kemik metabolizması üzerine olan klasik etkisinden başka kardiyovasküler sistem ve metabolik sistem üzerine etkileri tanımlanmaya başlanmıştır (9).

#### **2.1.2. D Vitamini Sentezi**

D vitamininin iki temel formu D<sub>2</sub> vitamini ve D<sub>3</sub> vitaminidir. D<sub>2</sub> vitamini bitkilerde bulunur ve takviyeli gıdalar ile veya ek olarak alınabilir. D<sub>2</sub> vitamini bitkilerde ergosterolün ultraviyole B (UV-B) (290nm-315nm) ile ışınlanması ile oluşur. D<sub>3</sub> vitamini besin kaynaklarından veya ciltte UV-B ışınlarına maruziyet ile 7-dehidrokolesterolün dönüştürülmesi ile elde edilir. D vitamininin besinsel kaynakları yağlı balıklar (somon, uskumru, ton balığı, sardalye ve morina karaciğeri yağı) ve süt ürünleri, tahıllar, margarin, un ve portakal suyu gibi ülkeye bağlı olarak değişen D vitamini ilaveli ürünler ile sınırlıdır (3).



**Şekil 1. D Vitamini Metabolizması**

Doğal koşullarda güneş ışığı maruziyeti ile ciltte D<sub>3</sub> vitamini sentezi insanlarda D vitamininin ana kaynağıdır (%80-90). Mayo ile tüm vücudun 1 minimal eritemal doz kadar güneşe maruz kalması günlük olarak 250-500 g'a (10000-20000 IU) eşit D vitamini sağlar. Ciltten sentezlenmesi ile karşılaştırıldığında beslenme ile D vitamini temin edilmesi sınırlıdır ancak takviye önemli bir kaynak olabilir. Somon, uskumru, ringa, sardalye gibi yağlı balıklar D vitamini için zengin kaynaklardır (10).

### 2.1.3. D Vitamini Metabolizması

Öncü bir bileşik olan D vitamini önemli bir biyolojik aktivite göstermez. En etkin D vitamini metaboliti olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D oluşması için iki hidroksilasyon basamağı gereklidir (9). Önce herhangi bir kaynaktan gelen D vitamini 25(OH)D'ye hidroksillenir. Bu çoğunlukla karaciğerde gerçekleşen substrat bağımlı bir süreçtir. Sonra 1α-

hidroksilaz 25(OH)D'yi 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye çevirir. Dolaşımdaki 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin ana üretim yeri böbrektir. Bu nedenle 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin serum seviyesi kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilgili faktörler (örneğin parathormon ile uyarılma veya fibroblast growth faktör ile baskılanma) ile sıkıca düzenlenen renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi tarafından belirlenir. Serumdaki 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyeleri sıkı ilişkili değildir ve serum 25(OH)D seviyesi düşük olanlar renal 1 $\alpha$ -hidroksilazın PTH'a bağlı uyarılması sonucu göreceli olarak daha yüksek 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyelerine sahiptirler. Böbrek dışında pek çok doku da 1 $\alpha$ -hidroksilaz sentezler ve dokularda önemli miktarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyesi oluşumuna yol açar (11). Renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinin aksine 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin lokal üretimi 25(OH)D substratının temin edilebilirliğine önemli şekilde bağlıdır ancak sitokinler ve büyüme faktörleri gibi diğer parametreler ile de düzenlenir (11). Bu nedenle en yaygın kabul edilen hipotez değişik organlardaki doku 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyelerinin ana belirleyicisinin serum 25(OH)D seviyeleri olduğudur. Bir adım sonraki 25(OH)D veya 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin 24-hidroksilasyonu temel bozunum basamağıdır ve suda çözünen inaktif kalsitroik asite dönüştürülen D vitamini metabolitlerini (24,25(OH)<sub>2</sub>D veya 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D) oluşturur. VDR aktivasyonu düzenleyici döngüye neden olan bu 24-hidroksilazı uyarır (11). Bu işlem tüm D vitamini metabolizması için önemlidir çünkü son veriler, kronik böbrek hastalığında (KBH) dolaşan 1,25(OH)<sub>2</sub>D düşüşünün 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin azalmış üretiminden (1 $\alpha$ -hidroksilasyon) çok, artmış inaktivasyonunun (24-hidroksilasyon) bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir (9). D vitamini metabolitleri serumda çoğunlukla vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlı olarak dolaşır. Plazma 25(OH)D konsantrasyonu 1,25(OH)<sub>2</sub>D konsantrasyonundan 1000 kata kadar daha fazladır. 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D ile kıyaslandığında belirgin şekilde daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir (2-3 haftaya, 4-6 saat). DBP sadece D vitamini metabolitlerinin taşınmasında değil aynı zamanda hedef hücrelerde 25(OH)D veya 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin alınmasında da önemlidir (9).

Aktif D vitamini metaboliti olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin tüm vücutta dolaşarak VDR içeren hücrelerde geniş bir etki alanına sahip olması nedeni ile D vitamini, vitaminden daha çok hormon olarak değerlendirilir. VDR çoğu dokuda yer alan, hücrelerin çekirdeğinde olan bir tip 2 çekirdek reseptörüdür. Dolaşımda ki 1,25(OH)<sub>2</sub>D hücre zarı ve çekirdek zarından diffüze olup VDR'ye bağlanır ve bu da reseptörde, retionik asit X reseptörüne (RXR) heterodimerize olmasına yol açan yapısal bir değişime neden olur. Sonrasında

bu heterodimer spesifik gen ürünlerinin ekspresyon veya transpresyonuna yol açan transkripsiyon faktörü olarak hareket eder (12). 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin direkt veya indirekt olarak 200'den fazla geni kontrol ettiği düşünülmektedir. Diğer yandan aktif D vitamini plazma membran reseptörüne bağlanarak cAMP veya MAP gibi ikinci habercileri aktive ederek ve voltaj bağımlı Ca ve Cl kanallarını açarak vasküler düz kaslar, bağırsaklar, pankreas beta hücreleri ve monositler üzerinde de etkili olmaktadır (13). Böylece fizyolojik olayları geniş bir yelpazede etkilemektedir (12).

#### **2.1.4. D Vitamini Eksikliği**

Tüm vücuttaki D vitamini düzeyini değerlendirmek için en iyi gösterge serum 25(OH)D konsantrasyonudur. Bu nedenle D vitamini eksikliğini değerlendirmek için 25(OH)D düzeyine bakılır (14). Bununla birlikte D vitamini düzeyini değerlendirmek için 25(OH)D'nin sınır değerleri üzerinde görüş birliği hala sağlanamamıştır ve D vitamini düzeyinin nasıl sınıflanacağı konusunda tartışma devam etmektedir. Başlangıçta sınır değerleri için D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerine etkileri temel alınmıştır. Düşük D vitamin düzeyi, serum kalsiyum seviyesinde düşmeye yol açan barsaklarda azalmış kalsiyum emilimi ile ilişkilidir. Bu durum döngüsel olarak PTH sekresyonunu uyarır. Sekonder hiperparatiroidinin çeşitli zararlı etkilerine karşın PTH seviyesindeki artış barsaklarda (artmış 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimi), kemiklerde (kalsiyum salınımı) ve böbreklerde (kalsiyum kaybında azalma) etki göstererek yeterli fizyolojik serum kalsiyum seviyelerini sağlar. Bu değerlendirmeden yola çıkılarak sıklıkla PTH seviyelerinde artışı (yaklaşık 30ng/ml) başlatan seviyenin üstündeki 25(OH)D seviyesi yeterli D vitamin seviyesi olarak kabul edilir (2). Bu varsayım serum 25(OH)D seviyeleri 30ng/ml altında olan hastalarda yapılan kemik biyopsilerinin histomorfometrik analizlerinin gösterdiği patolojik mineralizasyon defektleri ile aynı doğrultudadır (9).

Serum 25-OH düzeyi ( ng/ml)	D vitamin durumu
≤ 10	Derin yetmezlik
10-20	Yetmezlik
20-30	Eksiklik
≥ 30	Yeterli
30-40	İdeal
>150	Toksik

**Tablo 1.** D vitamini seviyesine göre klinik tanımı (Carl J. Lavie, Journal of the American College of Cardiology, 2011)

### **2.1.5. D Vitamini Eksikliği İçin Risk Grupları**

#### **2.1.5.1. Yaşlılar**

Genellikle yaşlanma ile ciltte D3 vitamini üretimi azalır ve yaşlılar kapalı alanlarda daha uzun süreler kalırlar. Bu nedenle yaşlılarda D vitamin eksikliği daha sık rastlanılan bir sağlık sorunudur (5).

#### **2.1.5.2. Çocuklar**

Çocuklarda besinsel D vitamini eksikliği etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu durum çocuklarda D vitamini takviyelerinin alınması ile ilişkilidir. Ayrıca D vitamini yetmezliği emziren anneler ve emen bebekler için de önemli bir sorundur (15).

### **2.1.5.3. Enlem ve Mevsim**

Vücuttaki D3 vitamini sentezi cildin güneş ile ışınlanmasına bağlıdır. Coğrafi bölgede ki UV ışık miktarı emiliminin az ya da çok olması güneş ışınlarının atmosferde kat ettiği mesafeye bağlıdır. Ekvatora yakın enlemlerde olan ülkeler kutuplara yakın olanlar ile karşılaştırıldığında (mevsimsel olarak değişkenlik göstermekle birlikte) yıllık olarak daha fazla güneş ışığı alır. Kuzey yarımküre nisan-eylül, güney yarımküre ekim-mart aylarında güneş ışınlarına dönüktür. Bu nedenle bu dönemler toplumun alabileceği olası güneş ışınlarının derecesini arttırır. Literatürde Asya, Avrupa, Latin Amerika, Orta Doğu, Kuzey Amerika ve Okyanusya'da D vitamini eksikliğinin kış aylarında tüm yaş gruplarında daha fazla görüldüğü gerçeği bildirilmiştir. Enlemlerin D vitamini seviyesine etkisi belirgindir. Teorik olarak ekvatora yakın enlemlerde daha uzun süre gün ışığı süreleri nedeniyle daha fazla D vitamini sentezi görülür (5).

### **2.1.5.4. İlaçlar**

Uzun süre kullanılan fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampisin ve HIV'de kullanılan nonnükleosit revers transkriptaz inhibitörleri muhtemelen 25(OH)D metabolizmasını uyararak osteomalaziye neden olur (8).

### **2.1.5.5. Yağ Malabsorbsiyonu**

D vitamini yağda çözünen bir vitamin olduğu için crohn hastalığı, kistik fibrozis ve çölyak hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonuna neden olan hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir (8).

### **2.1.5.6. Gastrointestinal hastalıklar**

İnce barsak, hepatobiliyer sistem ve pankreas hastalıklarına bağlı gastrointestinal emilim bozuklukları D vitamininin emiliminde azalma ve/veya bozulmuş enterohepatik döngü nedeniyle endojen 25(OH)D depolarının tükenmesine yol açar. Genellikle D vitamini emilim bozukluğu yağların emülsifikasyonunu ve şilomikron aracılı emilimini bozan steatore ile birlikte görülür. Peptik ülser hastalığı, obezite cerrahisi veya diğer nedenler ile parsiyel veya total gastrektomi yapılmış hastalarda da D vitamini eksikliği görülebilir. Gastrointestinal asiditenin kaybı veya proksimal ince bağırsağın işlev

bozukluğu bu durumlardaki D vitamini emilim bozukluğunun altındaki nedendir. Yeterli emilim yüzeyinin olmaması veya barsak mukoza hücrelerinin D vitamini ve metabolitlerine yanıtının bozulması da D vitamini emilim bozukluğuna neden olabilir (16,17).

#### **2.1.5.7. Kronik Böbrek Hastalığı**

Kronik böbrek hastalığı olan bireylerdeki 25(OH)D eksikliği multifaktöriyeldir. Beslenme eksikliği, D vitamini ve kalsiyumdan zengin gıdaların alımındaki azalma, güneş ışını maruziyetini sınırlayan dış mekan aktivitelerinin azalması ana nedenlerdendir. Proteinürik böbrek hastalıkları vitamin D bağlayıcı protein ve D vitamini metabolitlerinin idrarla kaybı sonucunda D vitamini eksikliğine yatkınlığı artırmaktadır. Sekonder hiperparatiroidizm 24,25-dihidroksilaz enzim aktivitesini artırarak 25(OH)D yıkımını artırır ve bu da D vitamini eksikliğini daha da kötüleştirir. Böbrek yetmezliğinde 25(OH)D'nin 1,25(OH)<sub>2</sub>D ye dönüşümü de bozulur. Bunun nedenleri arasında artmış serum fosfatı ve FGF-23'ün renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz down regülasyonuna neden olması ve üremi ve asidoza bağlı 1 $\alpha$ -hidroksilaz'ın süprese olması da vardır (18).

Ek olarak kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki üremik ortama bağlı olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin VDR ye daha az bağlanması nedeni ile biyolojik aktivitesi de azalmıştır (18).

#### **2.1.5.8. Obezite**

Morbid obez hastalarda 25(OH)D seviyeleri düşük bulunurken serum PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyeleri yükselmiştir. Obezitedeki düşük 25(OH)D seviyeleri hareket kısıtlılığına bağlı olarak güneş ışığı ile temasın azalması, yükselmiş 1,25(OH)<sub>2</sub>D ve PTH'nın karaciğerde 25(OH)D sentezi üzerine negatif uyarımı ve yağ dokusunda D vitaminin fazla depolanması gibi pek çok faktöre bağlanmıştır (19).

#### **2.1.5.9. Kapalı Giyinme ve/veya Güneş Koruması**

Giyim alışkanlıkları deriden vitamin D<sub>3</sub> fotosentezini etkiler. Toplumların giyim alışkanlıkları arasında büyük farklar olsa da D vitamini seviyesi üzerinde, giyim alışkanlıklarının etkisinin güneşli dönemlerde daha belirgin olacağı açıktır. Vücudu tam

kapatan ya da yüz ve eller dışını kapatan dinsel örtünme uygulamalarının Orta Doğu'da ve Afrika'da D vitamini eksikliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5).

Modern insan toplumlarında kapalı alanlarda yaşam artışı ve güneş koruyucusu kullanımı veya diğer güneş engelleme yöntemleri ile güneş temasının azaltılması çabaları nedeniyle ciltten daha az D vitamini üretimi olmaktadır. Koruma faktörü 15 olan güneş koruyucuları ciltten D vitamini üretimini %99 engeller (2).

### **2.1.6. D Vitamininin Etkileri**

D vitaminin aktif formu olan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  bir çekirdek reseptörüne (VDR) bağlanır. Bu reseptör tüm vücuttaki dokularda bulunur. D vitaminin bağırsaklardan kalsiyum emilimi için gerekli olduğu ve iskelet sağlamlığının ve kalsiyum homeostazının sağlanmasında merkezi rol aldığı bilinmektedir (4). Genellikle D vitamini eksiliğinin en karakteristik sonuçları kas iskelet sistemini tutar, çocuklarda raşitizme, yetişkinlerde osteomalaziye yol açar (3).  $1\alpha$ -hidroksilaz ve VDR'nin geniş doku dağılımı ile uyumlu olarak D vitamininin çok sayıda iskelet dışı etkisi de vardır (4). D vitamini reseptörlerinin osteoblastlar, bağışıklık hücreleri, sinir hücreleri, pankreas beta hücreleri, damar endotel hücreleri ve muhtemelen miyositler ve kalp kası hücreleri gibi pek çok değişik hücre tipinde var olduğu bilinmektedir (3). Bu nedenle düşük  $25(\text{OH})\text{D}$  seviyeleri koroner arter hastalığı, diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilendirilmiştir (4). Giderek artan kanıtlar, vücut D vitamini düzeyinin düşük olmasının kolorektal kanser riskini ve çok sayıda kardiyovasküler hastalıkları olumsuz etkileyebileceğini, dolayısıyla toplam sağ kalımı etkileyebileceğini göstermektedir (3).

#### **2.1.6.1. D vitamini ve Kanser**

Kanser mortalitesinin ekvatordan uzaklaştıkça arttığı geçen yüzyılın başlarında bildirilmiştir. 1940'lı yıllarda kanser mortalitesinin kuzeyde yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre yüksek olduğu, 1980'li yıllarda ise kolorektal kanser ve yaşanan enlem arasındaki ilişki bildirildi. Kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV-B ışınlarının bol olduğu bölgelerde daha düşük olduğu gösterildi (20). Literatürde D vitamini ile hücre bölünmesi ve kanser arasında ilişkiyi gösteren birçok araştırma

bulunmaktadır. İn vitro çalışmalar aktif hormon ve analoglarının hücre çoğalmasını azalttığı ve bu etkinin oluşması için çok sayıda genin eş zamanlı olarak aktive ve inaktive olduğunu göstermiştir (21,22). Hayvan çalışmaları da VDR mutasyonlarının meme ve barsaklarda prekanseröz lezyonlara yol açtığını göstermiştir (23).

İnsanlardaki gözlemsel çalışmalar (kesitsel çalışmalar ve özellikle uzun dönem prospektif çalışmalar) kötü D vitamini seviyeleri ile (25(OH)D veya diğer göstergeler ile değerlendirilerek) neredeyse tüm kanser türlerinde risk artışı olduğunu ortaya koymuştur (24,25). Ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışma grubu tarafından yapılan yeniden değerlendirmede düşük D vitamini seviyesi ile en fazla risk artışının kolon kanserinde olduğu belirlenmiştir (26).

#### **2.1.6.2. D Vitamini ve Diyabet**

Son zamanlarda vitamin D eksikliği ile ilgili bildirilen kronik rahatsızlıklar arasında belki de en önemli olanı diyabettir (8).

Çeşitli biyolojik faktörler Tip 2 diyabet ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi desteklemektedir: 1) Çalışmalar VDR'nin hem insülin sekrete eden pankreas beta hücrelerinde, hem de insülin hedef organları olan kas ve yağ dokularında belirgin şekilde eksprese edildiğini göstermiştir. 2) İnsanlarda VDR gen polimorfizmleri insülin sekresyon ve duyarlılığındaki farklılıklarla ilişkili bulunmuştur. 3) Hayvan çalışmalarında VDR mutasyonu olan farelerde normal VDR bulunan farelere göre bozulmuş insülin sekresyonu ve zayıf glikoz toleransı olduğu görülmüştür (8).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada hayatlarının ilk yılında 2000 IU D vitamini verilen çocuklarda 31 yıllık takip sonucu Tip 1 DM oluşma riskinin %78 azaldığı anlaşılmıştır (27).

Obez olmayan diyabetik sıçanlarda, yüksek doz 1,25(OH)<sub>2</sub>D verilmesi ile diyabet başlaması engellenmektedir. Bu etki beta hücresi fonksiyonuna, inflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF-α) yapacağı etkilerle ilgilidir. IL-6 insülin reseptör sinyal iletimini inhibe eder ve bu sitokinin uygulanması hiperglisemiye neden olur. (28).

Tip 2 DM'li hastalarda D vitamini eksikliği ile CRP, fibrinojen, HbA1c artışı, D vitamini eksikliği olmayanlara göre daha fazladır. D vitamini eksikliğinin insülin direncine, pankreatik beta hücre disfonksiyonuna ve metabolik sendroma yatkınlık yarattığı da saptanmıştır (29).

Tip 2 DM'si olan kadınlarda, D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. "Nurses Health Study" de diyabet hikayesi olmayan 84,000 kadında 20 yıl içinde 4843 diyabet oluşumunun göreceli riskinin 400 IU D vitamini alanlarda, 800 IU D vitamini alanlara göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Başka bir çalışmada ise 1200 mg Ca ile birlikte günlük 800 IU D vitamini alanlarda tip 2 diyabet riski; günlük 600 IU Ca ve 400 IU D vitamini alanlara göre %33 daha düşük bulunmuştur (30).

### **2.1.6.3. D Vitamini ve Metabolik Sendrom**

Vitamin D eksikliği sıralanan bazı bulgulardan dolayı metabolik sendrom ile ilişkilendirilebilir: 1) D vitamini eksikliği olan bireylerde gözlenen arteriyel sertliğin artışı ve endotel disfonksiyonuna yol açan artan glikasyon son ürünlerinin endotel hücreleri üzerindeki etkilerini azaltabilir; 2) D vitamini makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü baskılayarak veya antiinflamatuvar etkileri ile damar duvarları üzerinde koruyucu etki yapar; 3) D vitamininin yeterli olması renin anjiotensin aldosteron sistemini baskılar (31).

Pek çok kesitsel çalışmada çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı ile 25(OH)D arasında ters ilişki bildirilmiştir (32). 25(OH)D ile metabolik sendrom olay riski arasındaki ilişkiyi inceleyen 524 erişkini kapsayan prospektif bir çalışma yaş, cinsiyet, sigara içimi, mevsim ve vücut kitle indeksi için düzenleme yapıldıktan sonra bazal 25(OH)D ile 10 yıllık metabolik sendrom riskinin ters ilişkili olduğu bildirildi (8). Beş yıldan uzun süre devam eden 6357 yetişkin Avusturyalı ile yapılan prospektif bir çalışmada düşük 25(OH)D konsantrasyonları sadece metabolik sendrom risk artışı ile değil aynı zamanda beşinci yıldaki yüksek bel çevresi, serum trigliseridi, açlık şekeri ve insülin direnci ile de ilişkiliydi (32). Yakın zamanlarda yayınlanan 1801 metabolik sendrom hastasını kapsayan kohort çalışması optimal 25(OH)D seviyelerinin metabolik sendrom hastalarında tüm nedenlerini ve kardiyovasküler hastalık mortalitesini azalttığını göstermiştir (31).

Tüm bu gözlemler ve iyi kalitede randomize çalışmaların yetersizliği, bu olgularda D vitamini takviyesinin gerçekten de mortaliteyi azaltmada yararlı etkilerinin olup olmadığının belirlenmesi için deneysel çalışmaları gerekli kılar. (8).

#### **2.1.6.4. D Vitamini ve İmmün Sistem**

25(OH) D vitamini reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır. Aktif 25(OH)D vitaminin makrofajların ve natürel killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle 25(OH)D vitamini düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (33). D vitamini hem doğal hem kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Örneğin tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlara vitamin D eksikliği eşlik etmektedir. Aktif D vitamini monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirmektedir. Antimikrobiyal peptid katelisin üretimini aktif D vitamini tarafından artırıldığı gösterilmiştir (34). Yapılan çalışmalarda D vitamininin Th2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını geri çevirir, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder (35).

İnsanlarda D vitamini eksikliğinin inflamatuvar barsak hastalıkları, multiple skleroz, Sjögren sendromu, romatoid artrit, tirodit ve Crohn hastalığı gibi pek çok otoimmün hastalık ile ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (36–38).

#### **2.1.6.5. D vitamini ve Hipertansiyon**

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) KAH patogenezinde en önemli rolü oynamaktadır. D vitaminin RAAS'ı düzenleyici rolü vardır ve D vitamini eksikliği RAAS'ı uyarır ve hem düz kas hücrelerinde hem de sol ventrikülde hipertrofiye (sol ventrikül hipertrofisi KAH için bilinen bir risk faktörü ve göstergedir) neden olur. İnsanlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D RAAS'ı inhibe eder ve kan basıncını düşürebilir. Gerçekten de bir çalışmada üç ay boyunca haftada üç gün güneşlenme ile UV-B alınması 25(OH)D seviyelerinde neredeyse %200 artış, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında 6 mmHg azalmaya neden olmuştur. D vitamini aynı zamanda endotel hücrelerine etkisi ile

endotel hücrelerine bağlı vazodilatasyonu düzenler. Küçük bir grup düşük bazal 25(OH)D seviyesi olan Tip 2 DM hastaları ile yapılan bir çalışma tek doz 100000 IU D<sub>2</sub> vitamininin kan basıncını yaklaşık 14 mmHg düşürdüğünü ve ön kol kan akımı ile yapılan değerlendirmede endotel fonksiyonunu iyileştirdiğini gösterdi. NHANES III çalışmasında 25(OH)D seviyesi en üst çeyrekte olanlarda ortalama sistolik kan basıncı en düşük çeyrekte olanlar ile karşılaştırıldığında neredeyse 3 mmHg daha düşüktü (3). Ancak yeni yapılan üç kohortun meta analizinde düşük 25(OH)D %80 daha fazla hipertansiyon riski ile ilişkiliyken 10 çalışmanın meta analizinde D vitamini takviyesi sistolik kan basıncını belirsiz şekilde 2 mmHg düşürdü ve diastolik kan basıncını düşürmedi (39).

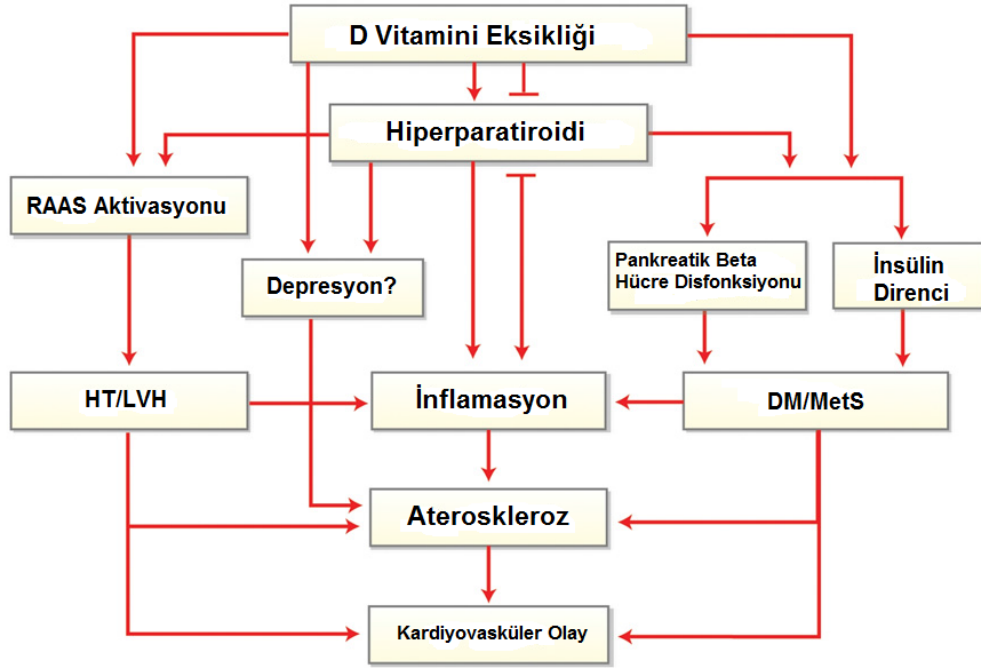
#### **2.1.6.6. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Epidemiyolojik veriler koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların, D vitamini eksikliği gibi, ekvator bölgesinden uzaklaştıkça arttığını göstermektedir. Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olanlarda düşük D vitamini düzeyleri saptanmıştır. NHANES III çalışmasında 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

Kronik D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidizme neden olur ve kardiyovasküler sistemde olumsuz durumlar yaratır. Paratiroidektomi yapılanlarda miyokard infarktüsü, inme ve ölüm riski %40 daha düşük bulunmuştur. Bir başka araştırmada yaşlılarda PTH düzeyi yüksek olanlarda, düşük olanlara göre mortalite iki misli artmaktadır. Artmış PTH düzeyleri kan basıncında ve miyokard kontraktilitesinde artışa neden olur ki, bu da hem sol ventrikülün hem de damar düz kasının hipertrofisi, apoptozi ve fibrozisine neden olur. D vitamini eksikliği ve/veya PTH artışı, özellikle de hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda, kalp kapakçıklarının, mitral anulusunun ve miyokardiyumun kalsifikasyonuna neden olur (30).

Vitamin D, ayrıca vasküler hastalıkların patogenezinde rol alır. Endotel hücreleri vitamin D için hedef hücrelerdir. Vitamin D'nin anti-aterosklerotik etkileri; 1) Makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi, 2) Vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun down regülasyonu, 3) Endotelial adezyon

moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonu ile olmaktadır (41). Ayrıca D vitamini, kemik morfogenetik protein-2 ekspresyonunu inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu önleyebilir. Bu veri koroner arter kalsifikasyonu ile 25(OH)D düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu ileri süren verilerle uyumludur (13).



**Şekil 2.** D Vitamini Eksikliğinin Kardiyovasküler Etkilerinin Olası Mekanizmaları

(RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi; HT: Hipertansiyon; LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi; DM: Diabetes Mellitus; MetS: Metabolik Sendrom)

C. Lavie, J. Lee, MD, R. Milani; Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hypertension?; J Am Coll Cardiol 2011;58:1547–56)

Wang ve arkadaşları Framingham Offspring Çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olmayan 1739 olguyu 5,4 yıl takip etmiş ve 25(OH)D düzeyleri düşük olanlarda ana kardiyovasküler olayların %53-80 daha yüksek olduğunu saptamışlardır (42).

Giovannucci ve arkadaşları ölümcül olan veya olmayan, miyokard enfarktüsü geçiren 454 erkek ve 900 kontrol olgusu ile bir olgu kontrol çalışması yapmıştır. 10 yıl önce alınan kan örneklerinde, serum 25(OH)D seviyeleri <15 ng/dl ile >28 ng/dl olanlar karşılaştırıldığında D vitamini eksikliğinin kalp hastalığı için 2,4 kat rölatif risk artışı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte randomize kontrollü çalışmaları D vitamini verilmesinin net bir etkisini göstermemiştir. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde orta ile yüksek doz D vitamini takviyesi ile kardiyovasküler hastalık riskinde hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma bulunmuştur. Yazarlar “sınırlı veriler ile ortaya çıkan bilgiler orta ile yüksek doz D vitamini takviyesi gereklidir yorumunu yapmıştır (4).

## 2.2. Paraoksonaz (PON 1)

### 2.2.1. Tarihçe

Paraoksonaz (PON), ilk olarak toksikolojide adı geçmiş ve geniş ölçüde araştırılmış bir enzimdir. PON, hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır.

İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur, hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidrolize eden bir enzimin varlığını bildirmiştir. Aldrige, 1953 yılında PON'un p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidrolize eden arilesteraz olduğunu göstermiştir. 1961 yılında Uriel tarafından ilk kez HDL ile PON1 ilişkisi gösterilmiştir. Mackness ve arkadaşları 1985'te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu, 1988'de PON'un HDL üzerinde Apolipoprotein A-I (apoA-1)'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (43).

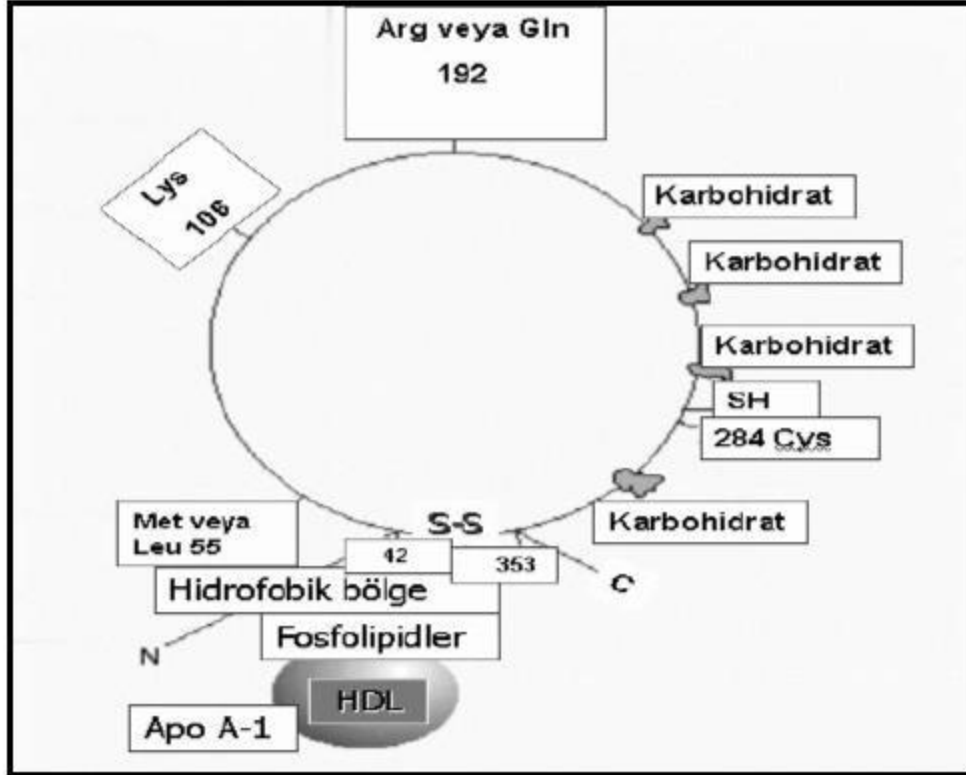
### 2.2.2. Paraoksonaz Gen Ailesi

Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç üyeden oluşmaktadır (44). Üç gen üyesi her iki türde de yaklaşık olarak aynı uzunlukta dokuz ekzon içerir ve önemli bir yapısal homoloji paylaşmaktadır. Belirli bir memeli türü içinde PON1, PON2 ve PON3 nükleotid düzeyinde % 70 ve aminoasit seviyesinde % 60 benzerlik gösterir. Bununla birlikte memeli türleri arasında bu üç genin her biri nükleotid seviyesinde %81-90, aminoasit düzeyinde %79-90 benzerlik gösterir. Aynı zamanda en azından insan ve tavşan PON'larında polimorfik varyantların sık olduğu bilinmektedir. Tüm PON1'ler PON2 ve PON3 ile karşılaştırıldığında ekzon 4'te aminoasit 106'yı (insan PON1'inde lisin) kodlayan üç ekstra nükleotid rezidüsüne sahiptir (45).

İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle HDL üzerine lokalizedir. PON1 gibi çoğunlukla karaciğerde eksprese olan PON3, düşük miktarda böbreklerde de bulunur ve HDL ile ilişkilidir. Serumda tespit edilemeyen ancak; beyin,

karaciğer, böbrek ve testis gibi birçok dokuda eksprese olan PON2'nin pek çok mRNA formu vardır (44)

### 2.2.3. Yapı ve Etki



**Şekil 3.** Paraoksonaz enzim yapısı

(Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? Mol Med Tod 1999; 5: 381-6.)

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arilialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43- 45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (46,47). Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (46). Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır (48). Organofosfat bileşiklerinden parationun (parathion) aktif katabolik metaboliti olan paraokson (o,o-

dietil-o-p-nitrofenil fosfat), enzime adını verdiği gibi, aktivite tayininde de en çok kullanılan substratlardan birisidir (49).

PON1, hidrolize ettiği organofosfat substratlarına geri dönüşümlü olarak bağlanır. PON1, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksisitesinden sinir sistemini koruyucu bir ajandır. İn vitro çalışmalar, PON1 ve PON3'ün LDL'nin lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini, böylece ateroskleroza başlatan ve ilerleten okside lipid seviyelerini azalttığını göstermiştir (44). PON1 enziminin LDL oksidasyonunu önleyici etkisi ilk olarak 1991 yılında Mackness tarafından in vitro olarak gösterilmiştir. Karaciğerde sentezlenerek dolaşıma salınan PON1, hidrofobik N-terminal aracılığı ile HDL yüzeyine yapışır. ApoA-I ise bu enzimi HDL yüzeyinde sabitleştirmektedir. HDL-kolesterolün olgunlaşma sürecinde ilk olarak karaciğer ve gastrointestinal sistemden salınan ApoA-I, ATP binding cassette transporter G-1 (ABCG1) proteinine bağlanarak makrofajlardan kolesterol alır ve pre-β HDL'yi oluşturur. Bu diskoid HDL molekülü lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) enzimi aracılığı ile HDL3 alt tipine dönüşür ve en sonunda daha büyük bir molekül olan HDL2 meydana gelir. PON1 gibi antioksidan enzimler, HDL2 yapısında daha fazla olmak üzere her iki alt tipte de bulunmaktadır. Dolaşımda HDL2 ile birlikte bulunan PON1 enzimi, makrofajlardan superoksit anyon salınımını inhibe ederek LDL oksidasyonunu önler ve okside-LDL(oxLDL) oluşumunu azaltır. Böylece endotel hücrelerde oxLDL'ye bağlı oluşan inflamasyon süreci engellenmiş olur. Ancak PON1 enzimi sadece HDL'ye bağlı iken bu etkiyi gösterebilmekte, HDL yapısından ayrılınca bu etki ortadan kalkmaktadır (50).

PON'lar için bildirilen fizyolojik roller arasında; trombosit-aktive edici faktör hidrolizi, lipid oksidasyonu, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein tiyolakton hidroliz ve inaktivasyonu yer almaktadır (51–53). PON1, makrofaj kolesterol biyosentezini inhibe eder ve makrofajlara kolesterol akışını stimüle eder (54,55).

PON1 aynı zamanda kolesterol esterlerinin peroksitlerini metabolize eder (56). PON'ların ateroskerozdan koruyucu etkisi HDL partikülleri üzerindeki lokalizasyonları ile yakından ilişkili olup; kolesterol (aterosklerotik lezyonlarda köpük hücrelerinden) akışına aracılık eder ve LDL'nin lipid oksidasyonunda sınırlama rolüne sahiptir. PON1, HDL'nin glikasyon ve homosisteinilasyon yatkınlığında modülatör etkiye sahiptir (57).



bildirilmiş ve bireyler arasındaki değişkenliğin moleküler temeli olarak bildirilmiştir. Bu iki polimorfizmin çeşitli organofosfatlar karşısındaki iyi bilinen biyokimyasal polimorfizmin ana tanımlayıcılarından olduğu düşünülür (45).

PON192 alloenzimlerinden R alloenziminin LDL'nin oksidasyondan korunmasında daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. PON1 192 alloenzimlerinden R polimorfizminin KAH ile Q polimorfizminden daha fazla ilişkili olup olmadığını belirlemek için pek çok olgu-kontrol çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar hem bunun varlığını hem de PON1 192 alleleri arasında fark olmadığını bildirmiştir. Güncel bir meta analizi PON1 192 R alleli ile KAH'a yatkınlıkta belirgin bir artış bildirilmiştir. Bazı çalışmalar PON1 192 R allelinin diyabetes mellitus, sigara içimi ve yaş gibi bilinen diğer KAH risk faktörlerine duyarlılığı da arttırabileceğini bildirmiştir. PON1 55 alloenzimi in vivo şartlarda LDL'nin oksidasyona karşı korunmasında M alloenziminden daha etkilidir. 55 polimorfizmi ile ilgili az sayıda olgu-kontrol çalışması yapılmıştır. Bunlardan bazıları PON1 55 L alleli ile ateroskleroz arasında ilişki olduğunu göstermiş, bazıları göstermemiştir ancak hala KAH ve PON1 polimorfizmi ile ilgili prospektif araştırmalar yoktur. Aynı zamanda KAH ile PON1 genotipi arasındaki ilişki büyük oranda doğrulayıcı olsa da PON1'in KAH'a karşı koruyuculuğu hipotezinin tek belirleyici testi değildir (58).

### **2.2.5. PON1 Düzeyini Etkileyen Faktörler**

Serum PON1 düzeyi kişisel özelliklere bağlı olarak çok değişkenlik gösterir. Serum aktivitesinde en önemli belirleyici faktör yaştır. Yeni doğanda en yüksek düzeyde olan enzim aktivitesi yaşla beraber giderek azalır. Cinsiyet açısından bakıldığında ise kadınlarda erkeklere göre hafif düzeyde yüksek bulunmuştur. Yağlı ve yüksek kalorili diyet alışkanlıkları PON1 düzeyini aşikâr şekilde değiştirmektedir. Yapılan çalışmalar doymuş ve trans yağlardan zengin diyet verilen sağlıklı kişilerde PON1 aktivitesinin %6 oranında azaldığını göstermiştir. Zeytinyağı kullanımı ise tam tersine etki ederek PON1 aktivitesini artırmakta ve bu etki özellikle kadınlarda daha belirgin olmaktadır. Ayrıca sigara kullanımı enzim düzeyini düşürürken, bazı ilaçların (statinler, aspirin, fenofibratlar, dekzametazon gibi) PON1 düzeyinde ve aktivitesinde artışa neden olduğu bilinmektedir (50).

PON1 aktivitesi ve serum konsantrasyonu bireyler arasında büyük bir değişkenlik gösterir. PON1 konsantrasyonu 13 kata kadar değişkenlik gösterirken PON1 aktivitesi 40 kata kadar değişkenlik gösterir. Değişik genetik faktörler, PON1 gen kodlama ve promoter bölgelerinde polimorfizmler hem PON1'in aktivitesini hem de konsantrasyonunu etkiler (59). Transansatüre yağdan ve yüksek oranda okside yağ içeren yağdan zengin diyetler PON1'in aktivitesini azaltır. Diğer yandan zeytin yağındaki oleik asit PON1'in aktivitesini artırır. Polifenollerden ve diğer antioksidanlardan zengin olan nar suyu alımı daha yüksek PON1 aktivitesine yol açar. Bununla birlikte antioksidanların PON1 aktivitesi üzerine etkileri elde edilen verilerde ki tutarsızlıklar nedeniyle daha ileri araştırmalara ihtiyaç duymaktadır. PON1 aktivitesi ile vitamin C, E ve β karoten arasındaki ilişki net değildir. Yapılan çalışmalarda PON1 aktivitesi ile vitamin C, E ve β karoten alımı ile pozitif korelasyon ve negatif korelasyon olduğunu rapor edilmiştir (60–62). Az miktarda alkol alımı (bira, kırmızı şarap, diğer alkollü içecekler) PON1'in aktivitesinde ve konsantrasyonunda artışa yol açar. Bira, kırmızı şarap, diğer alkollü içecekler arasında fark yoktur ve kırmızı şarapta var olan polifenollerin tek başına bu etkiden sorumlu olmadığı düşünülür. (60–62).

PON1'in serumdaki konsantrasyonu ve aktivitesi sigara içenlerde içmeyenlerden daha düşüktür. Sigarayı bırakanlar sigara içmeyenler ile aynı PON1 aktivitesi ve serum konsantrasyonu gösterir ki bu da sigaranın PON1 üzerinde geri dönüşümlü bir etkisi olduğunu gösterir. Ayrıca az miktarda alkol alımı veya düzenli egzersizin sigara içimine bağlı etkileri azalttığı ve bu popülasyonda gözlenen PON1 seviyelerinin sigara içmeyenler ile benzer olduğu gösterilmiştir (60–62).

Çevresel toksinlere maruz kalınması da PON1'in aktivitesini etkiler. Örneğin, organofosfatlara veya iyonizan radyasyona maruz kalınması PON1'in aktivitesinde azalma ile sonuçlanır (59).

Yaşlanma da PON1'in aktivitesini etkiler. Doğumdan sonra serum aktivitesi oldukça düşüktür, sonrasında artar ve 6 ile 15'inci aylarda yetişkinlerdeki seviyeye ulaşır. Bir kere yetişkin seviyesine ulaştığında PON1'in aktivitesi yaşam boyunca göreceli olarak sabittir. Bununla birlikte yaşlı olgularda ilerleyici bir azalma saptanmıştır (60,61).

Farklı fizyolojik durumlar PON1'in aktivitesini etkiler, örneğin gebe kadınlarda aktivite azalmıştır. Bunun ötesinde PON1'in aktivitesi farklı patolojik durumlara bağlı olarak değişiklik gösterir. İnsüline bağımlı olan veya olmayan şeker hastalarında, hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında, romatoid artrit hastalarında, hipertiroide, Alzheimer Hastalığında ve kronik karaciğer hastalığında düşük PON1 aktivitesi gözlenir. PON1'in aktivitesinde azalma aynı zamanda insülin direnci, kolesterol yüksekliği ve inflamasyon ile de ilişkilidir (59).

### **2.2.6. Paraoksonaz 1 ve Koroner Arter Hastalığı**

Serum PON-1'in ateroskleroz sürecinin başlangıç evresinde LDL fosfolipidlerini oksidasyona karşı korumada önemli olduğu ilk olarak 1991 yılında Mackness ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, HDL'nin bakırla inkübe edilen LDL'de lipid peroksit oluşumunu %90 oranında inhibe ettiğini; HDL'den saflaştırılan PON1'in tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin (TBARS) düzeylerini ve lipoperoksit oluşumunu önlediğini göstermişlerdir (63).

2003 yılında PON1 ve KAH ilişkisi ile ilgili yapılan ilk prospektif epidemiyolojik çalışma olan Caerphilly Prospective çalışmasında 50-65 yaşları arasında 1338 erkek 10 yıl boyunca izlenmiş ve yeni koroner arter hastalığı olan hastalarda (n= 163) paraoksonaz düzeyinde %30 azalma tespit edilmiştir (64). Mackness ve arkadaşları, serum PON1 aktivitesinin ve konsantrasyonunun miyokard infarktüsü belirtilerinin başlamasından sonra iki saat içinde azaldığını, 42 gün boyunca akut faz reaksiyonu geçmiş olduğu halde değişmediğini göstermiş ve PON1 aktivitesindeki bu azalmanın akut olgunun öncesinde mevcut olabileceğini bildirmişlerdir (65). Bu yüzden düşük PON1 aktivitesinin koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (66).

PON1'in ateroskleroz gelişiminden koruduğuna dair önemli yayınlardan birisi de fareler üzerinde yapılmış bir çalışmadır. Shih ve arkadaşları ateroskleroza duyarlı olan farelerde, aterojenik diyetle beslenme sonrasında PON1 aktivitesinin %52 oranında azalırken, ateroskleroza dirençli farelerde PON1 düzeylerinde bir değişiklik tespit edilmemiştir (67).

Rozenberg ve arkadaşlarının PON1(0) knock-out farelerde yaptığı bir araştırmanın sonucunda, PON1(0) + ApoE(0) knock-out farelerde sadece ApoE(0) knock-out olanlara göre aterosklerotik lezyonlarda %42 oranında artış olduğu görülmüştür (68). Ayrıca PON1(0) farelerin makrofajlarında oksidatif stresin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak PON1 enziminin hem serumda hem makrofajlarda direkt etki ile oksidatif stresi azalttığı ve bu nedenle PON1 enzimi eksik olan farelerde ateroskleroz gelişiminde artış gözlemlendiği rapor edilmiştir (68).

### **2.2.7. Obezite, Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta Paraoksonaz**

Hipergliseminin oksidatif stres ve ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülürse, diyabetli olgularda paraoksonazın rolü ortaya çıkar. Diyabetik hastalarda görülen hiperglisemi, hiperinsülinemi, yüksek serbest yağ asitleri ve dislipidemi; reaktif oksijen türlerinin fazla üretimine bağlı olabileceği gibi, diyabetik retinopati ve hipertansiyon gelişen olgularda izlenen düşük serum PON1 aktivitesi de muhtemelen lipid peroksidasyonuna yatkınlığın artmış olmasından kaynaklanmaktadır (69). Serum PON1 düzeylerini etkileyen çevresel ve genetik faktörler, HDL'nin LDL'yi oksidasyondan (dolayısıyla ateroskerozdan) koruma kapasitesini etkiler (60). PON1'in HDL'ye bağlanması diyabetik hastalarda sağlıklı insanlarla kıyaslandığında daha düşük olup, değişik çalışmalarda PON1 aktivitesinin azalmış olduğu tespit edilmiştir (70).

Diyabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Glikasyon hem PON'u inaktive eder hem de HDL üzerindeki lipid peroksidasyonunu artırır. Glike HDL oksidasyona da dirençsiz hale gelir (60). Diyabetiklerde PON1 aktivitesindeki düşüş PON1 enzimidaki glikozilasyon nedeniyle enzim aktivitesindeki azalmadan kaynaklanıyor olabilir. Tip 1 diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu ve uzun dönemde makrovasküler komplikasyonların patogeneğinde PON1 aktivitesindeki azalmanın da rol oynadığı ileri sürülmektedir (71).

Kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan metabolik sendromda; oksidatif stresin insülin direncinden sorumlu olduğu ve bu durumun antioksidan kapasitenin aşılması sonucu PON1 aktivitesinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmektedir (72).

Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Ferreti ve arkadaşları sağlıklı ve obez kişilerde lipoprotein, oksidatif stres ve HDL-PON aktivitesini araştırdıkları çalışmada; obezlerde HDL-PON aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiş, HDL içeriğindeki değişimlerin HDL yüzeyine paraoksonaz bağlanmasını etkileyerek enzim aktivitesini azalttığını öne sürmüşlerdir (57).

Üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen polikistik over sendromu (PKOS), en sık görülen reproduktif endokrinopati olup (73), diyabet, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı gelişim riskinde artış ile de ilişkili bir hastalıktır (74). Yapılan bir araştırmada PON1 düzeyi açısından PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubundaki kadınlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (75).

### **3. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM**

Araştırmamız kesitsel bir araştırma olarak tasarlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul komitesinin 04.07.2013 tarihli 2013/25-05 numaralı kararı ile (protokol no: 1076-GOA) çalışmamız için etik kurul onayı alındı. Araştırmamız 17.06.2013 - 17.10.2013 tarihleri arasında yapıldı.

#### **3.1. Araştırma Grubu**

Araştırma grubu, rutin olarak endokrinoloji polikliniğine başvuran ve D vitamini bakılan 18-50 yaş arası ve benzer demografik özelliklere sahip 200 bireyden oluşturuldu. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan bireyler D vitamini düzeyine göre normal (>30 ng/dl), eksiklik (20-30 ng/dl), yetmezlik (10-20 ng/dl) ve derin yetmezlik (<10 ng/dl) olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi karşılaştırıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alındı ve araştırma sırasında Helsinki bildirgesine uyuldu.

#### **Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:**

- 18-50 yaş arasında olması,
- Gönüllü olması

#### **Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

- Akut ya da kronik karaciğer ya da böbrek hastalığı olmaması,
- Bilinen bir kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığının olmaması,
- Konjestif kalp yetmezliği olmaması,
- Eşlik eden malign hastalık olmaması,
- Gebe olmaması,
- Sigara ve alkol kullanmaması,
- Statin vb antihiperlipidemik ilaç kullanmaması
- Diyabetik olmaması,
- Akut ve kronik bir enfeksiyonunun olmaması
- İnflamasyona neden olabilecek kas-eklem hastalığının olmaması (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, vs...).

- İnsülin direnci ve glikoz metabolizması üzerine etkili ilaç kullanmaması,
- D vitamini içeren ilaç veya metabolizması üzerine etkili ilaç kullanıyor olmaması,
- Lipid metabolizması üzerine etkili ilaç kullanması

### **3.2. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması**

Araştırma grubunun demografik verileri ve medikal öyküleri kayıt edildi. Araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan 18-50 yaş arası benzer demografik verilere sahip bireyler dahil edildi.

Araştırma grubundan en az sekiz saatlik açlık süresi sonrasında rutin kontroller için alınan kan numunesine ek olarak 1 kırmızı tüp 10 cc ek kan alındı. Örnekler 4°C'de 2500 bpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Ayrılan serumlar -80°C'de saklandı. Çalışma gününde -80°C'de saklanan plazmalardan PON-1 ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Ayrıca hastanın sistemde var olan rutin testlerinden hemogram, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), elektrolitleri (Na, K, Cl), hs-CRP, Ca, P, D vitamini, açlık kan şekeri, insülin, PTH, albümin, hemogram olgu rapor formuna kayıt edildi.

### **3.3. Laboratuvar Ölçümleri**

Araştırmamızda yer alan açlık kan glukozu, BUN, kreatinin, AST, ALT, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, Ca, P, Na, K, Cl, albümin Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Illinois, USA) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Hs-CRP orijinal ticari kitleriyle Beckman Coulter (Beckman Coulter Olympus AV, 5800, Japan) otoanalizöründe çalışıldı. Açlık insülin düzeyi, PTH düzeyleri Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect I2000 otoanalizöründe (Illinois, USA), serum 25-OH D vitamini Roche Diagnostics orijinal kitleri ile Cobas e601 otoanalizöründe (Manheim, Germany) electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

PON yöntemi, E.Reiner'den modifiye edilerek alınmış olup; Beckman AU5800 otoanalizörüne apliedilmiştir. PON ölçümlerinde deney içi tekrarlanabilirlik CV: %2,79 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmamızda yer alan tüm parametreler ISO15189 akreditasyon sertifikasına sahip Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

#### 4. İstatistiksel Analizler

Araştırmaya alınan hastalar serum D vitamin düzeylerine göre 4 gruba ayrılarak demografik ve laboratuvar verileri One-Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandığında farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi kullanılarak post-hoc analiz yapıldı. Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırması ki-kare testi ile yapıldı. Serum PON1 aktivitesi ve serum D vitamin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi.

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verildi ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 5. Bulgular

Çalışmaya D vitamini 10'un altında 40, 10-20 arasında 55, 20-30 arasında 60, 30'un üstünde 45 olmak üzere toplam 200 kişi alındı. Hastaların 132'si kadın 68'i erkekti. Grupların yaş ortalamaları benzer idi. Tablo-2'de çalışmaya alınan bireylerin demografik verileri ve laboratuvar özellikleri görülmektedir.

**Tablo 2.** D vitamini düzeyine göre bireylerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	<10	10-20	20-30	>30	p
Sayı	40	55	60	45	
Yaş	34.15 ± 6.82	31.94 ± 9.39	32.60 ± 9.14	30.02 ± 7.55	0.156
Cinsiyet (K/E)	27/13	36/19	42/18	27/18	0.754
Boy (cm)	164.30 ± 4.78	166.16 ± 7.84	166.30 ± 9.38	168.46 ± 7.88	0.115
Kilo (kg)	73.05 ± 19.87	67.90 ± 12.31	67.59 ± 16.51	68.64 ± 11.68	0.307
BMI	23.73 ± 10.39	22.16 ± 7.70	21.28 ± 8.68	21.94 ± 7.43	0.217
SKB (mmHg)	101.50 ± 16.87	107.90 ± 16.37	107.76 ± 12.13	104.17 ± 13.45	0.106
DKB (mmHg)	65.25 ± 7.67	65.74 ± 8.07	67.76 ± 8.50	68.53 ± 5.66	0.305
AKŞ (g/dl)	85.22 ± 9.05	84.92 ± 8.89	81.13 ± 8.99	78.77 ± 7.64	0.001*
İnsülin	9.50 ± 8.97	6.91 ± 2.77	6.89 ± 4.95	5.27 ± 2.44	0.001*
hs-CRP	3.47 ± 1.98	2.74 ± 1.59	1.99 ± 1.91	1.82 ± 1.95	<0.001*
HOMA-IR	1.99 ± 1.91	1.43 ± 0.56	1.39 ± 1.08	1.02 ± 0.49	0.001
BUN	9.59 ± 2.37	12.72 ± 8.54	12.49 ± 10.98	11.72 ± 2.07	0.205
Kreatinin	0.76 ± 0.12	0.80 ± 0.12	0.80 ± 0.13	0.82 ± 0.17	0.277
ALT	14.97 ± 4.92	16.87 ± 14.82	19.35 ± 12.63	16.55 ± 7.47	0.266
Tkolesterol	205.22 ± 27.43	176.81 ± 32.19	178.56 ± 27.40	178.91 ± 28.51	<0.001*
Trigliserid	129.72 ± 61.46	109.23 ± 48.12	97.33 ± 67.88	78.20 ± 32.13	<0.001*
HDL-K	45.77 ± 15.33	41.40 ± 12.19	44.10 ± 11.70	44.24 ± 13.17	0.213
LDL-K	123.52 ± 26.35	111.23 ± 29.44	104.26 ± 22.18	106.13 ± 23.43	0.002*
Albumin	4.35 ± 0.35	4.44 ± 0.83	4.36 ± 0.28	4.34 ± 0.33	0.746
Ca	9.21 ± 0.37	9.43 ± 0.28	9.54 ± 0.34	9.45 ± 0.31	<0.001*
Pi	3.18 ± 0.55	3.43 ± 0.90	3.29 ± 0.52	3.31 ± 0.33	0.298
PTH	65.45 ± 14.00	47.73 ± 16.38	38.87 ± 14.92	35.87 ± 17.50	<0.001*
PON1	91.40 ± 75.86	89.45 ± 64.26	102.98 ± 70.43	97.90 ± 55.70	0.713

\*p<0.05, Ortalama ± standart sapma

(BMI: body mass indeks, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, AKŞ: açlık kan şekeri, hs-CRP: high sensitif C reaktif protein, ALT: alanin aminotransferaz, TKolesterol: total kolesterol, HDL K: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K: düşük molekül ağırlıklı lipoprotein, Ca: kalsiyum, Pi: fosfor, PTH: parathormon, PON1: paraoksonaz 1)

Araştırmaya alınan hastalar serum D vitamin düzeylerine göre dört gruba ayrılarak demografik ve laboratuvar verileri One-Way ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy, BMI, kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca serum PON1, BUN, kreatinin, ALT, HDL-kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında AKŞ düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptandı. Bonferroni düzeltmesi kullanılarak yapılan post-hoc analizde bu farkın derin D vitamini yetmezliği olan grup ile D vitamin düzeyi normal olan gruptan kaynaklandığı anlaşıldı. AKŞ düzeyi D vitamini yetmezliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde D vitamini düzeyi normal olan gruba göre daha yüksekti ( $p=0.005$ ).

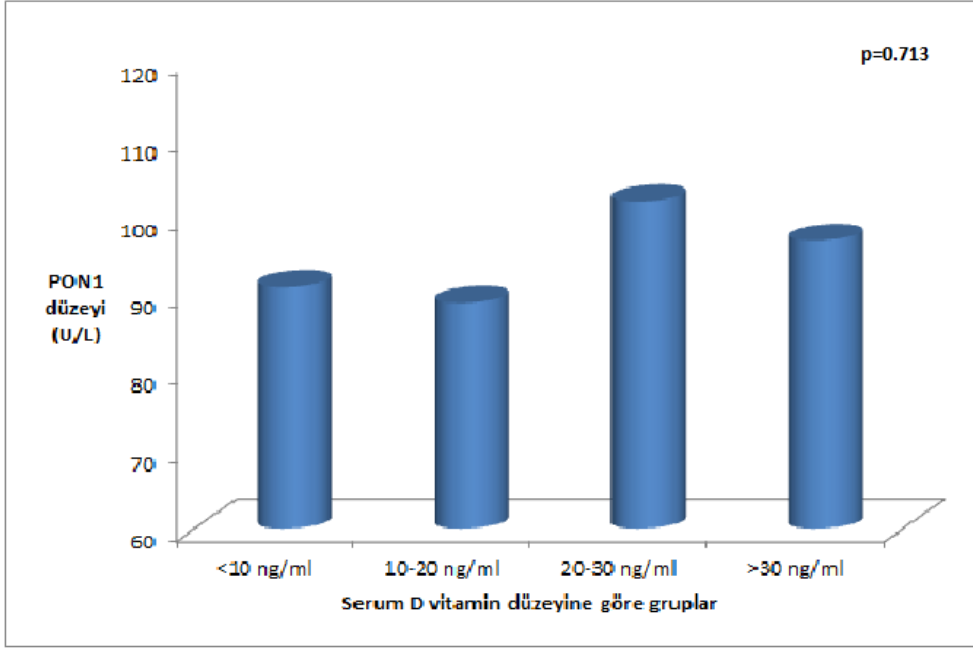
Serum insülin düzeyi derin D vitamini yetmezliği olan bireylerde D vitamini düzeyleri normal olan bireylere göre anlamlı bir şekilde yüksek saptandı ( $p=0.001$ ). Ayrıca diğer gruplar arasında serum insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

HOMA-IR düzeyi derin D vitamini yetmezliği olan bireylerde D vitamini eksikliği olan bireylere ve D vitamini düzeyi normal olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0.049$ ,  $p<0.001$ ).

Serum hs-CRP düzeyi derin D vitamini yetmezliği olan grupta D vitamini normal olan gruba ve D vitamini düzeyi eksik olan gruba göre anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ).

LDL-K düzeyi derin D vitamini yetmezliği olan gruptaki bireylerde D vitamini düzeyi normal ve eksikliği olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ( $p=0.012$ ,  $p=0.002$ ). Serum trigliserid düzeyi de benzer şekilde derin D vitamini yetmezlikli bireylerde D vitamini düzeyi normal ve eksik olan bireylere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.001$ ,  $p=0.025$ ). Total kolesterol düzeyi ise derin D vitamini eksikliği olan grupta diğer gruptaki bireylere göre anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

Serum Ca düzeyleri açısından ise derin D vitamini yetmezliği olan grupta serum Ca düzeyi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p<0.001$ ).



**Şekil 5.** D vitamini düzeylerine göre bireylerin PON1 değerlerinin gösterilmesi.

D vitamini düzeylerine göre 4 gruba ayrılan bireyler arasında serum PON1 aktivitesi açısından aralarında fark saptanmadı ( $p=0.743$ )

## 5.1. Korelasyon analizi

Tablo 2. Serum PON1 aktivitesi ve D vitamin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin Spearman's korelasyon analizi ile gösterilmesi.

	PON1	D vit	Cinsiyet	Yaş	BMI	Egzersiz	AKŞ	Trg	T kol	HDL- K	LDL-K	Hs-CRP	İnsülin	HOMA-IR
<b>PON1</b>	<b>R</b>	0.025	0.008	-0.047	0.001	0.010	0.012	0.097	0.128	0.013	0.068	0.008	0.041	0.042
	<b>P</b>	0.729	0.907	0.518	0.995	0.887	0.870	0.176	0.075	0.857	0.346	0.914	0.571	0.556
<b>Dvit</b>	<b>R</b>	0.025	0.045	-0.192	-0.195	0.035	-0.298	-0.319	-0.275	0.028	-0.234	-0.333	-0.223	-0.290
	<b>P</b>	0.729	0.527	<b>0.007*</b>	<b>0.006*</b>	0.620	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	0.698	<b>0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.002*</b>	<b>&lt;0.001*</b>

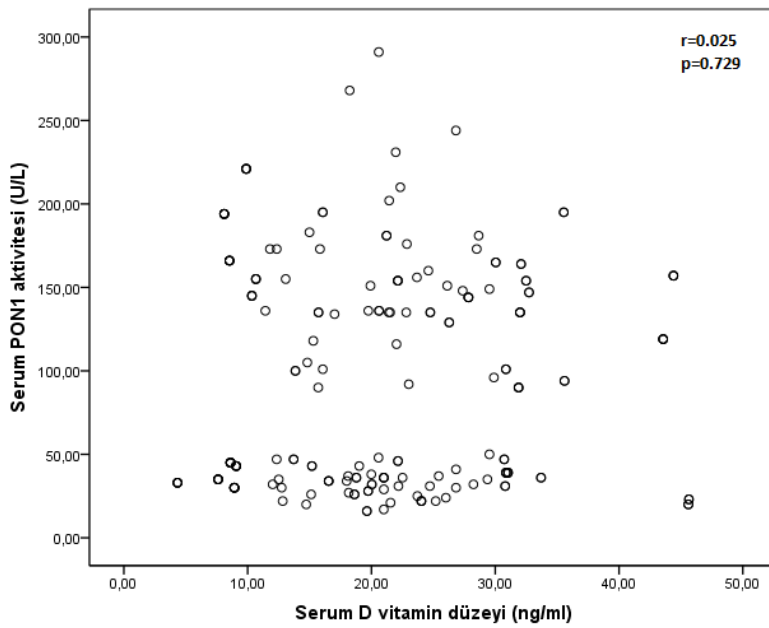
**Tablo 3.** Serum PON1 aktivitesi ve D vitamini düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişki.

## 5.2. PON1 aktivitesi

Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildi. PON1 aktivitesi ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $r=0.025$ ,  $p=0.729$ ). Ayrıca PON1 aktivitesi ile diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

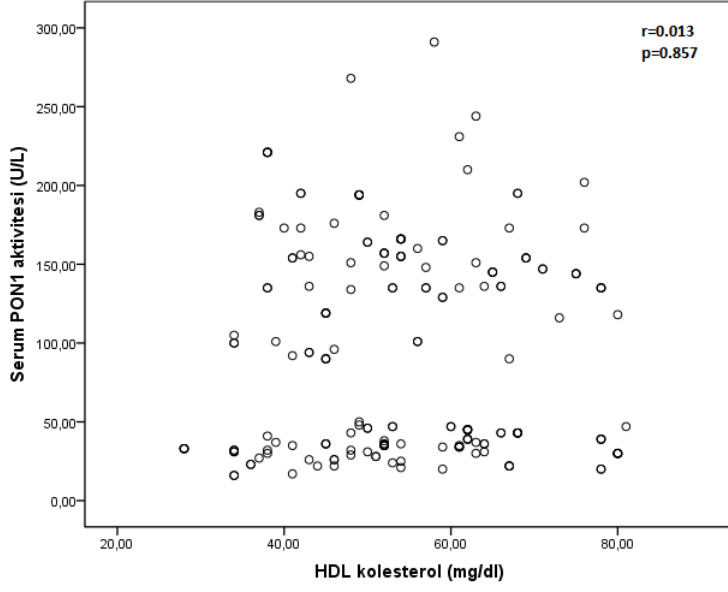
### 5.3. D vitamini

Serum D vitamin düzeyi ile yaş ( $r=-0.192$ ,  $p=0.007$ ), BMI ( $r=-0.195$ ,  $p=0.006$ ), AKŞ ( $r=-0.298$ ,  $p=0.001$ ), trigliserid ( $r=-0.319$ ,  $p=0.001$ ), total kolesterol ( $r=-0.275$ ,  $p=0.001$ ), LDL kolesterol ( $r=-0.234$ ,  $p=0.001$ ), hs-CRP ( $r=-0.333$ ,  $p<0.001$ ), insülin ( $r=-0.223$ ,  $p=0.002$ ) ve HOMA-IR ( $r=-0.290$ ,  $p<0.001$ ) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.



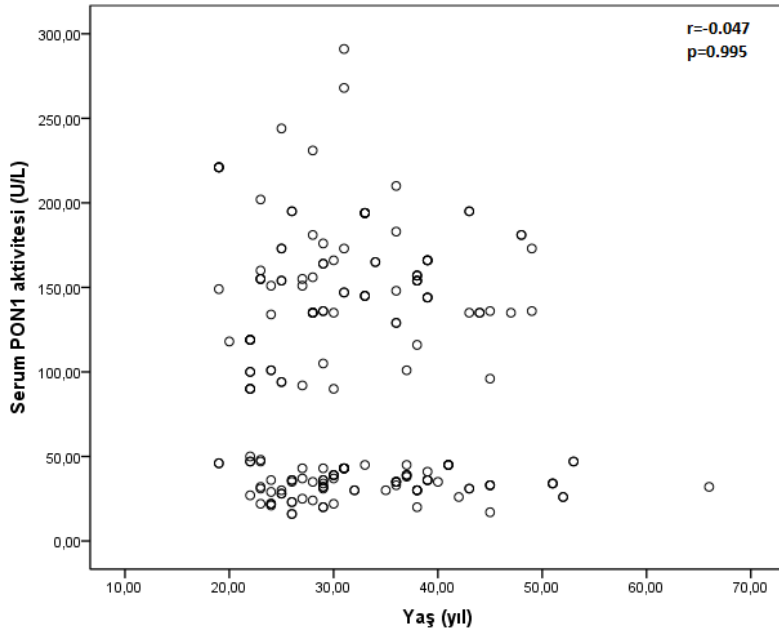
**Şekil 6.** Serum D vitamin düzeyi ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Serum D vitamin düzeyi ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0.025$ ,  $p=0.729$ )



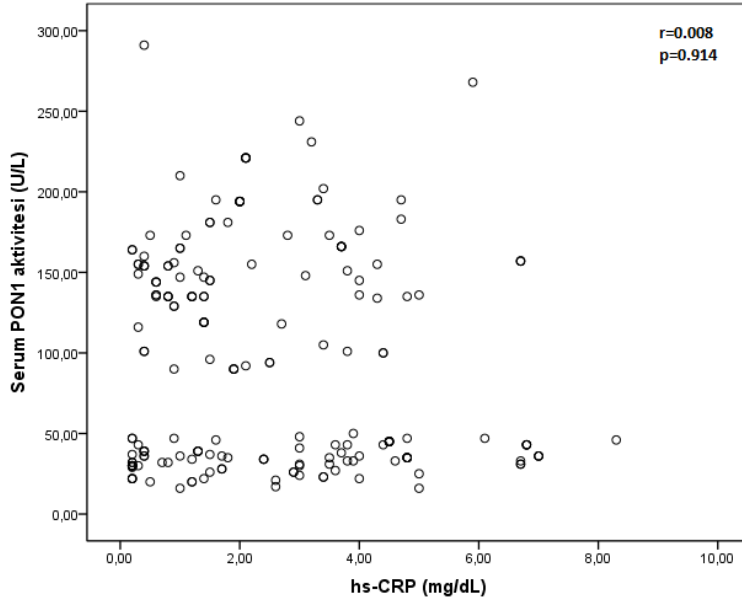
**Şekil 7.** Serum HDL kolesterol düzeyi ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Serum HDL kolesterol düzeyi ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0.013$ ,  $p=0.857$ ).



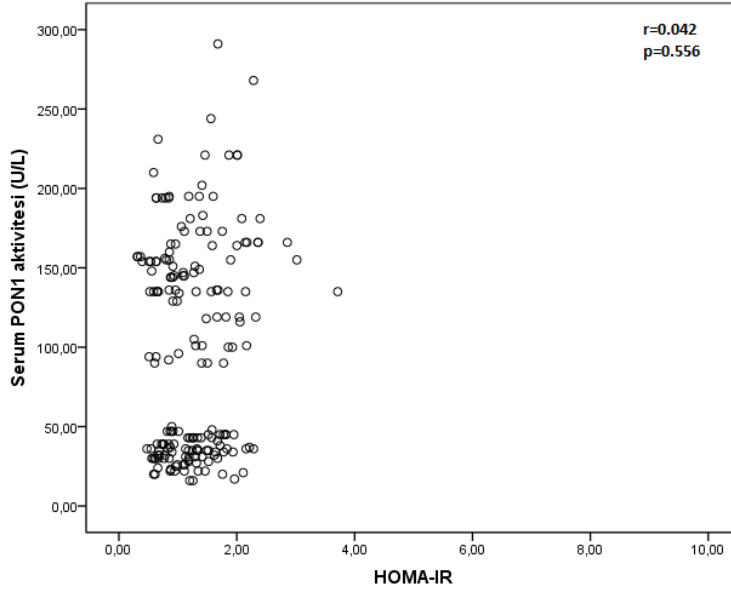
**Şekil 8.** Yaş ile serum PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Yaş ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0.047$ ,  $p=0.995$ ).



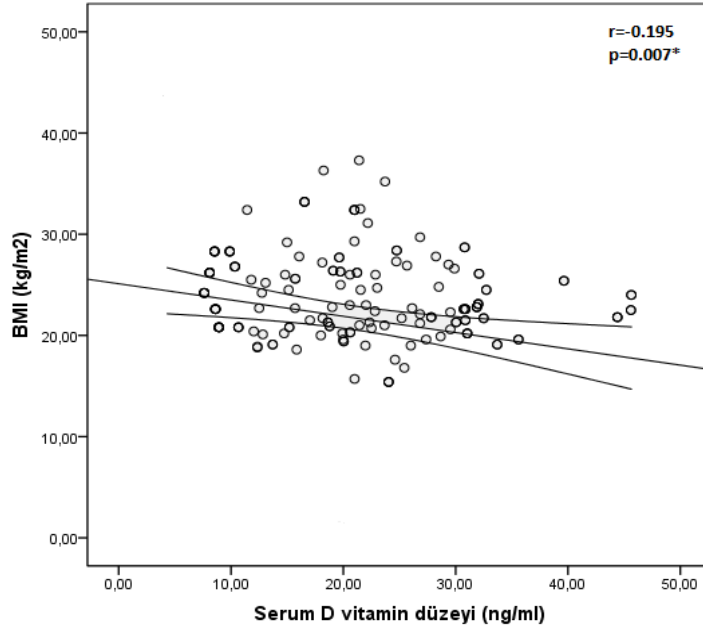
**Şekil 9.** Serum hs-CRP düzeyi ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

Serum hs-CRP düzeyi ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0.008$ ,  $p=0.914$ ).



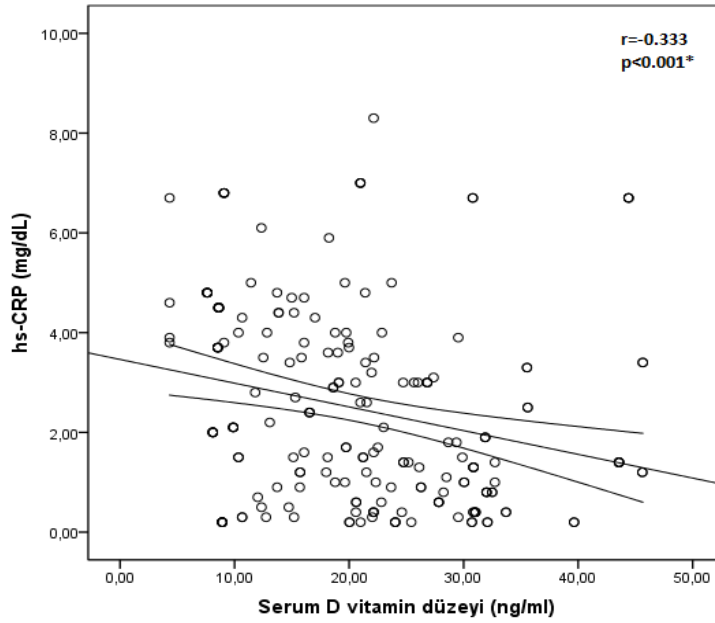
**Şekil 10.** HOMA-IR ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki.

HOMA-IR ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0.042$ ,  $p=0.556$ ).



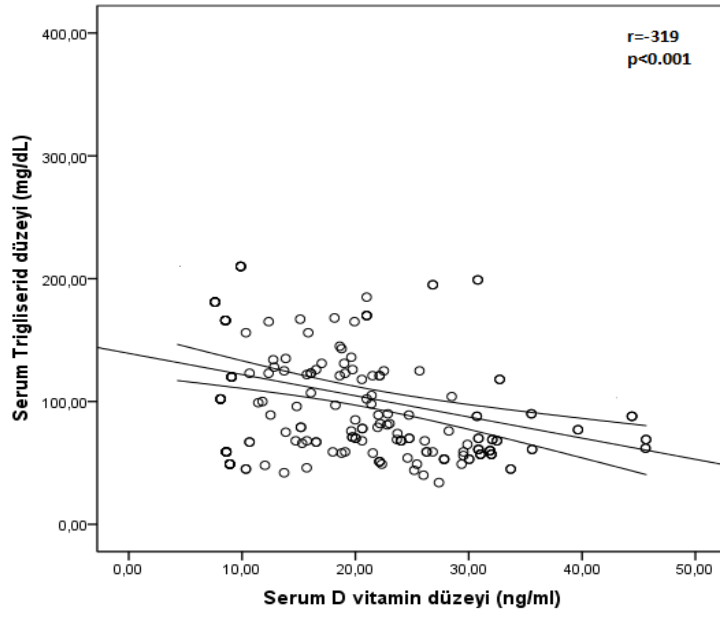
**Şekil 11.** Serum D vitamin düzeyi ile BMI arasındaki ilişki.

Serum D vitamin düzeyi ile BMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $r=0.195$   $p=0.007^*$ ).



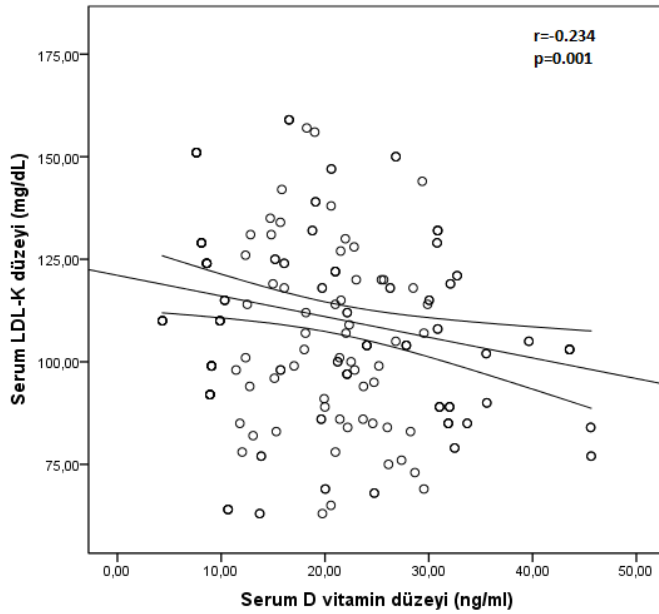
**Şekil 12.** Serum D vitamin düzeyi ile hs-CRP arasındaki ilişki.

Serum D vitamin düzeyi ile hs-CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $r=0.333$ ,  $p=<0.001^*$ ).



**Şekil 13.** Serum D vitamini düzeyi ile trigliserid düzeyi arasındaki ilişki.

Serum D vitamini düzeyi ile trigliserid düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=-0.319, p=<0.001\*).



**Şekil 14.** Serum D vitamin düzeyi ile LDL düzeyi arasındaki ilişki.

Serum D vitamin düzeyi ile LDL arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=-0.234, p=0.001\*).

## 6. Tartışma

D vitamininin aktif formu 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin direkt veya indirekt olarak 200'den fazla geni kontrol ettiği düşünölmektedir (13). D vitamini eksikliğinin kardiyovasköler olay riskini artırdığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (3,42). Paraoksonaz HDL'nin yapısında bulunan bir enzimdir ve HDL-kolesterolün kardiyovasköler olaylardan koruyucu etkisi üzerinde önemli role sahiptir (46,57). Düşük PON1 aktivitesinin kardiyovasköler olaylar için risk yarattığı bilinmektedir (64,66,67). Bizde çalışmamızda serum D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki inceledik. Araştırmamızda serum D vitamin düzeyi ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

PON1'in %95'inden fazlası dolaşımda HDL-kolesterole bağlı olarak bulunur. PON1 anti-inflamatuvar ve anti-oksidan özellikleri ile HDL-kolesterolün anti-aterojenik özelliklerine katkıda bulunur (76). Paraoksonaz enzim aktivitesinin yaş, cinsiyet, beslenme, sigara ve bazı çevresel faktörlerden etkilendiği saptanmıştır (44). Yapılan çalışmalarda PON1'in doğumdan sonra serum aktivitesi oldukça düşüktür, sonrasında artar ve altı ile 15'inci aylarda yetişkinlerdeki seviyeye ulaşır. Yetişkin seviyesine ulaştığında PON1'in aktivitesi yaşam boyunca göreceli olarak sabittir. Bununla birlikte yaşlı olgularda PON1 aktivitesinde ilerleyici bir azalma saptanmıştır (60,77). Bizim çalışmamızda PON1 aktivitesi ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni araştırmaya dahil edilen hastaların genç bireyler olması olabilir (yaş ortalaması=32.15 ± 8.50). PON HDL-kolesterole bağlanarak etkisini göstermesine rağmen araştırmamızda ilginç olarak serum HDL-kolesterol düzeyi ile PON arasında bir ilişki saptanmadı.

Bir inflamasyon belirteci olan hs-CRP kardiyovasköler hastalıklar için öngörücü bir risk faktörü olabilir. Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada paraoksonaz aktivitesi ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve hs-CRP ile PON aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (76). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde paraoksonaz aktivitesi ile hs-CRP arasında bir ilişki yoktu. Ayrıca araştırmamızda serum PON aktivitesi ile insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde diyabetik hastalarda ise serum PON aktivitesi ile

yapılmış çalışmalarda ise diyabette PON aktivitesinin değişmediğini veya azaldığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (78,79).

D vitamini düzeyini etkileyen pek çok faktör olduğu bilinmektedir. Bu faktörlerden birisi yaştır. Genellikle yaşlanma ile ciltte D<sub>3</sub> vitamini üretimi azalır ve yaşlılar kapalı alanlarda daha uzun süreler kalırlar. Bu nedenle yaşlılarda D vitamini eksikliği daha sık rastlanılan bir sağlık sorunudur (5). Ancak çalışmamızda D vitamini düzeyi ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni muhtemelen yaşlı popülasyonun çalışmaya dahil edilen hasta grubumuzda yer almamasıdır (yaş ortalaması=32.15 ± 8.50). D vitamini eksikliği için bir diğer risk faktörü ise obezitedir. Obezitedeki düşük 25(OH)D seviyeleri hareket kısıtlılığına bağlı olarak güneş ışığı ile temasın azalması, yükselmiş 1,25(OH)<sub>2</sub>D ve PTH'nın karaciğerde 25(OH)D sentezi üzerine negatif uyarımı ve yağ dokusunda D vitamininin fazla depolanması gibi pek çok faktöre bağlanmıştır (19). Çalışmamızda da serum D vitamini düzeyi ile BMI arasında anlamlı ve negatif yönde ilişki saptanmıştır.

D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler olay riskini artırdığı artık bilinmektedir. Anderson ve arkadaşları Intermountain Heart Collaborative Study'de 40.000'in üzerinde hasta verisini incelemiş ve düşük 25(OH)D düzeylerinin kardiyovasküler olay, kalp yetmezliği, serebrovasküler olay hatta kardiyovasküler ölüm üzerinde anlamlı artışa neden olduğunu saptamışlardır (80). D vitaminin kardiyovasküler olaylar üzerine olan etkisinde rol oynayan yolaklardan birisinin de vasküler endoteldeki inflamasyonun baskılanması olduğu düşünülmektedir (41). Tepper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamini düzeyi 14 ng/dl'nin altına düştüğünde CRP'de anlamlı artış saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda da serum D vitamini düzeyi ile hs-CRP arasında anlamlı ve negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçta daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde D vitaminin düşüklüğünün düşük dereceli inflamasyona neden olduğunu desteklemektedir.

D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin lipid metabolizması üzerinden de olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. 1801 metabolik sendromlu hasta dahil edilerek yapılan LURIC çalışmasının analizlerinde serum D vitamini düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında pozitif ilişki saptanmış ancak serum D vitamini düzeyleri ile LDL-kolesterol arasında ilişki saptanmamıştır (31). Yine

170 Güney Asya'lı hasta ile yapılan bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyleri ile LDL-kolesterol arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise serum 25(OH)D düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında pozitif, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (82). Bizim çalışmamızda ise serum 25(OH)D düzeyleri ile serum LDL-kolesterol ve trigliserid arasında negatif yönde bir ilişki saptanırken, HDL-kolesterol ile D vitamini arasında bir ilişki bulunmamıştır. D vitamini ve lipid metabolizması hakkında kesin sonuçlar elde edebilmek için prospektif yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak D vitamininin ve PON1 enzim aktivitesinin ayrı ayrı kardiyovasküler olay riskini artırdığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinden sorumlu yollardan birinin PON1 enzim aktivitesi olup olmadığını araştırmak amacı ile yaptığımız çalışmada serum 25(OH)D seviyeleri ile PON1 enzim aktivitesi arasında ilişki saptanmamıştır.

## 7. LİTERATÜR

1. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart*. 2012;98:609–14.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
3. Lavie CJ, Lee JH, Milani R V. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2011 Oct 4;58(15):1547–56.
4. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. Elsevier Ltd; 2011 Oct;50(4):303–12.
5. Mithal a, Wahl D a, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman J a, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009 Nov;20(11):1807–20.
6. Precourt LP. The three-gene paraoxonase family: Physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*. 2011. p. 20–36.
7. Holick F. McCollum Award Lecture, 1994:Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(4):619–30.
8. Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. *J Diabetes Res*. 2013 Jan;2013:243934.
9. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Nov;75(5):575–84.
10. Reddy Vanga S, Good M, Howard P a, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2010 Sep 15;106(6):798–805.
11. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E, Adriana S, Am VD. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2005;289(1):8–28.
12. Stivelman E, Retnakaran R. Role of Vitamin D in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reviews*. 2012. p. 42–7.
13. V. K. D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *J Clin Exp Investig*. 2013;4(3):398–404.
14. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73–8.

15. Callaghan a L, Moy RJD, Booth IW, DeBelle G, Shaw NJ. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*. 2006 Jul;91(7):606–7.
16. America N. Progress report Hepatic osteodystrophy : vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut*. 1986;27:1073–90.
17. Dibble JB, Sheridan P, Losowsky MS. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *Q J Med*. 1984;53:119–34.
18. Chau Y-Y, Kumar J. Vitamin D in chronic kidney disease. *Indian J Pediatr*. 2012 Aug;79(8):1062–8.
19. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):157–61.
20. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Cocuk Sagligi ve Hast Derg*. 2011;54:99–119.
21. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):726–76.
22. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*. 1989;2:1176–8.
23. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006 Dec;102(1-5):156–62.
24. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1721S–4S.
25. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review. *Cancer causes Control*. 2005 Mar;16(2):83–95.
26. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma Vitamin D Metabolites and Risk of Colorectal Cancer in Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(9):1502–8.
27. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1500–3.
28. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*. 2005 Aug;16(6):261–6.
29. Chiu K, Chu A, Go V, Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J ....* 2004;25(4):820–5.

30. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. Hacettepe Tıp Derg. 2011;42(1):14–27.
31. Thomas GN, Ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroeks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1158–64.
32. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):1953–61.
33. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on Human B Cell Differentiation. *J Immunol*. 2007 Jul 19;179(3):1634–47.
34. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):26–34.
35. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)<sub>2</sub>D: interacting drivers of epidermal differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 May;89-90(1-5):355–60.
36. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):60–4.
37. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, William B, Meyer M, et al. Calbindin-D(28k) controls [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem*. 1999;274(26):34343–9.
38. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):72–7.
39. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):307–14.
40. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167:1159–65.
41. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets*. 2011;12:54–60.

42. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):503–11.
43. Karakurt Ö, Çağırıcı G AR. Paraoksonaz ve Ateroskleroz. *Türkiye Klin J Cardiovasc Sci*. 2012;24(2):128–33.
44. Uysal S, Akyol S, Hasgül R, Armutcu F, Yiğitoğlu F. Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Derg*. 2011;28(3):136–41.
45. She Z-G, Chen H-Z, Yan Y, Li H, Liu D-P. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2012 Mar 15;16(6):597–632.
46. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol*. 1998 Sep;31(3):329–36.
47. Lipoprotein LOWD, Antioxidants PBY. Human Serum Paraoxonase (PON 1) Is Inactivated By Oxidize Low Density Lipoprotein And Preserved By Antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(98):892–904.
48. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human Serum Paraoxonase/Arylesterase's Retained Hydrophobic N-Terminal Leader Sequence Associates With HDLs by Binding Phospholipids : Apolipoprotein A-I Stabilizes Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Sep 1;19(9):2214–25.
49. Baskol G KK. Paraoksonaz: biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Fakültesi Derg*. 2004;26:75–80.
50. Tarcin O. Paraoxonase-1 And Coronary Heart Diseases. *Marmara Med J*. 2010;24(1):59–63.
51. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J*. 2001 Feb 15;354(Pt 1):1–7.
52. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolyzed by paraoxonase (PON-1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxyxynitrite donor. *J Biol Chem*. 2001 Jul 6;276(27):24473–81.
53. Hieronim J. Calcium-dependent Human Serum Homocysteine Thiolactone Hydrolase. *J Biol Chem*. 2000;275(6):3957–62.
54. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-

- like activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Mar 1;23(3):461–7.
55. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis.* 2005 Mar;179(1):69–77.
  56. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 1998 Apr 15;101(8):1581–90.
  57. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1728–33.
  58. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl.* 2002 Dec;3(4):49–55.
  59. Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem.Med.(Zagreb.)*. 2011. p. 122–30.
  60. Deakin S, James R. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci.* 2004 Nov;107(5):435–47.
  61. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005 Feb 15;69(4):541–50.
  62. Marchegiani F, Marra M, Olivieri F, Cardelli M, James RW, Boemi M, et al. Paraoxonase 1: genetics and activities during aging. *Rejuvenation Res.* 2008;11:113–27.
  63. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *Fed Eur Biochem Soc.* 1991;286(1):2–4.
  64. Mackness B, Durrington P, Mcelduff P, Yarnell J, Azam N, Mackness M. Low paraoxonase Activity Predicts Coronary Events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation.* 2003;107:2775–9.
  65. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Paul N. Serum Paraoxonase After Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:330–5.
  66. Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:399–404.

67. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman a M, et al. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest.* 1996 Apr 1;97(7):1630–9.
68. Rozenberg O. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med.* 2003 Mar 15;34(6):774–84.
69. Maritim a C, Sanders R a, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003 Jan;17(1):24–38.
70. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non—insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1998 May;47(5):598–602.
71. Türkoğlu S, Gülcü F, Parmaksiz A, Özkan Y, Gürsu F. Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri. *Fırat Tıp Derg.* 2008;13(2):110–5.
72. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Giugliano D. Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history. *Eur J Clin Invest.* 1999 Sep;29(9):758–69.
73. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078–82.
74. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(4):936–49.
75. Torun AN, Vural M, Cece H, Camuzcuoglu H, Toy H, Aksoy N. Paraoxonase-1 is not affected in polycystic ovary syndrome without metabolic syndrome and insulin resistance, but oxidative stress is altered. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Dec;27(12):988–92.
76. Zhou C, Cao J, Shang L, Tong C, Hu H, Wang H, et al. Reduced paraoxonase 1 activity as a marker for severe coronary artery disease. *Dis Markers.* 2013 Jan;35(2):97–103.
77. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005 Feb 15;69(4):541–50.
78. Patra SK, Singh K, Singh R. Paraoxonase 1: a better atherosclerotic risk predictor than HDL in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr. Diabetes India;* 2013;7(2):108–11.

79. Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Graessler J. Lack of association between serum paraoxonase 1 activities and increased oxidized low-density lipoprotein levels in impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1711–6.
80. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* Elsevier Inc.; 2010 Oct 1;106(7):963–8.
81. Tepper S, Shahar DR, Geva D, Avizohar O, Nodelman M, Segal E, et al. Identifying the threshold for vitamin D insufficiency in relation to cardiometabolic markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Elsevier Ltd; 2014 May;24(5):489–94.
82. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 Jul;20(4):345–53.