



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği**

Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr. Ayşen HELVACI

**OBEZ HASTALARDA BAKILMIŞ D-VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN NORMAL HASTALARDA BAKILMIŞ D-
VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Edip ERKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2013



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği**

Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr. Ayşen HELVACI

**OBEZ HASTALARDA BAKILMIŞ D-VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN NORMAL HASTALARDA BAKILMIŞ D-
VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. EDİP ERKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ayşen HELVACI

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde her zaman akademik anlayışıyla yön göstermiş, eğitimimde önemli katkılar sağlamış olan saygıdeğer Hocam, İç Hastalıkları Eğitim sorumlusu Doç. Dr. Ayşen HELVACI'ya,

Klinik eğitimimin yanısıra gerek tez konusu seçiminde gerekse tez çalışmasının her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı Dr. Mine ADAŞ'a

Bilgi ve deneyimlerinden, hekimlik anlayışlarından yararlanma olanağıbulduğum değerli Dahiliye servis uzmanlarım Dr. Orhan BERKER, Dr. Neslihan ÖZSOY, Dr.Özgür ALTUN'a,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım doktor arkadaşlarım Evin BOZKUR, Özlem BODUR, Murat KAHRAMANER, Orkun KUNDAKTEPE, Gülçin KUŞ, Cengiz ÇAKAN, Gökhan ŞENDUR ve Özlem BASAT'a,

Serviste her türlü imdadıma koşan ve ekip anlayışıyla çalıştığım hemşire arkadaşlarıma,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum diğer dahiliye servisindeki asistan arkadaşlarıma,

Tez yazarken neşe kaynağım olan biricik kızım Erva NUR ERKUŞ'a

Her türlü günümde kayıtsız şartsız bu günlere gelmem için ellerinden geleni yapan canım aileme ve biricik eşim Asiye ERKUŞ'a içtenlikle sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Edip ERKUŞ

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR	I
TABLOLAR	II
ŞEKİLER ve RESİMLER.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
A. OBEZİTE	2
1. Obezitenin tanımı.....	2
2. Obezitenin tanımlanmasında kullanılan ölçekler.....	2
a. Antropometrik ölçümler.....	2
(1) Vücut kitle indeksi.....	2
(2) Bel ve Kalça çevresi	2
(3) Cilt kalınlığı ölçümü.....	3
b. Obezitenin tanımlanmasında kullanılan laboratuvar yöntemleri	3
(1) Su altı kilo ölçümü.....	4
(2) Hava değişim pletismografisi	4
(3) K 40 izitopu ile ölçüm	4
(4) Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans.....	4
(5) DEXA	4
(6) Biyoelektrik impedans	4
3. Ülkemizde ve dünyada obezitenin durumu	5
4. Obezitenin patofizyolojisi.....	5
a. Hipotalamus	6
b. Arkuat nükleus	6
c. Paraventriküler nükleus.....	6
d. Ventromedial nükleus	6
e. Lateral hipotalamus	6
f. Hipotalamus tarafından salgılanan oreksojenik nöropeptitler	6

g. Nöropeptit Y(NPY).....	6
h. Melanin konsantre edici hormon	6
ı. Oreksin A ve B	7
j. Opioidler	7
k. Endokanabinoidler	7
l. Agouti ilişkili peptid	7
m. Galanin.....	7
n. Anoreksijenik nöropeptitler	7
o. Kokain ve amfetamin regüle edilen transkript.....	7
p. Melanosit uyarıcı hormon (α -MSH)	8
r. Kortikotropin relasing hormon (CRH)	8
s. Glukagon benzeri peptid (GLP)	8
t. Serotonin.....	8
u. Nörotensin.....	9
5. Obezitede önemli hormonlar	9
a. Leptin	9
b. İnsülin	9
c. Kolesistokinin	9
d. Ghrelin	10
e. İştah kontrolü	10
f. Termogenez	10
g. Endokrin obezite	10
h. Psikolojik faktörler.....	11
6. Obezitenin etyolojisi	11
a. İnsan obezitesi nedenleri	11
b. Yaygın ya da yaşam tarzı ile ilgili obezite.....	11
c. Obezojenik ilaçlar	11
d. Endokrin hastalıklar	12
e. Kalıtsal sendromlar	12
f. Mutasyonlardan dolayı monogenik sendromlar	12
7. Obezitenin komplikasyonları.....	12
a. İnsülin direnci ve tip 2 diyabet.....	12
b. Üreme bozuklukları	12
c. Kardiyovasküler hastalıklar	13

d. Pulmoner hastalıklar	13
e. Safra taşı.....	13
f. Kanser.....	13
g. Kemik, eklem ve kutanöz hastalıklar.....	14
8. Obezite tedavisi	15
a. Davranış düzenlenmesi	15
b. Diyet.....	16
c. Egzersiz	16
d. Obezitede ilaç tedavisi	17
(1) Santral metabolizmaya etkili ilaçlar	17
(a) Sibutramin.....	17
(b) Diğer sempatomimetik ilaçlar.....	17
(c) Rimonobant.....	17
(2) Periferik metabolizmaya etkili ilaçlar.....	18
(a) Orlistat.....	18
e. Cerrahi tedavi	18
B. D VİTAMİNİ.....	19
1. D Vitamininin genel özellikleri	19
2. Vitamin D'nin laboratuvar düzeyleri.....	20
3. Vitamin D'nin etki mekanizması.....	21
4. Etkileşimleri.....	22
5. D Vitamini eksikliği	22
a. Epidemiyoloji.....	22
b. Vitamin D eksikliğinin bilinen klinik sonuçları.....	22
6. D Vitamininin diğer hastalıklarla ilişkisi.....	22
a. İnsülin sekresyonunun stimülasyonu	22
b. Vitamin D ve tip 1 diyabet.....	23
(1) Hayvan çalışmaları	23
(2) İnsan çalışmaları	23
c. İnsülin duyarlılığı üzerindeki etkiler	23
d. Kardiyovasküler hastalık	24
e. Otoimmün hastalıklar ve Vitamin D	24
f. Vitamin D ve Depresyon	24
g. Vitamin D ve Osteoartrit.....	25

h. Vitamin D ve Osteoproz	25
1. Vitamin D ve Kanser	25
C. OBEZİTE-D-VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	25
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
A. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	27
B. ÇALIŞMA METODU	27
C. HASTALARIN DIŞLANMA KRİTERLERİ	28
D. VİTAMİN D ÖLÇÜM TEKNİĞİ	28
E. İSTATİKSEL ANALİZ	28
IV. BULGULAR	21
A. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	29
B. ÇALIŞMA GRUPLARININ 25-(OH) VİTAMİN-D ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI	32
C. ÇALIŞMA GRUPLARININ BİYOKİMYASAL VERİLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	34
D. TÜM ÇALIŞMA GRUPLARINDA CİNSİYET AÇISINDAN 25(OH) VİTAMİN-D KARŞILAŞTIRILMASI	34
E. ÇALIŞMA GRUPLARINDA EK HASTALIK AÇISINDAN 25(OH) VİTAMİN-D ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	35
F. TÜM POPÜLASYONDA ÇALIŞILAN PARAMETRELERİN KORELASYONLARININ BİRARADA GÖSTERİLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMES	36
G. ALKALEN FOSFATAZ İLE 25(OH) VİTAMİN-D ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	38
V. TARTIŞMA	39
VI. SONUÇ	46
VII. KAYNAKLAR	47
VIII. ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Asparat amino transferaz
ATP	: Adult Treatment Panel
CCK	: Kolesistokinin
DEXA	: Dual Energy X Ray Absorbsiyometri
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GLP	: Glukagon Benzeri Peptid
HDL	: High density lipoprotein
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
IDF	: International Diabetes Federation
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LDL	: Low Density Lipoprotein
MSH	: Melanosit Uyarıcı Hormon
POMC	: Proopiomelanokortin
PTH	: Parathormon
VLDL	: Very low dansity lipoprotein
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
25(OH) Vitamin D	: 25 Hidroksi Vitamin D
1,25 (OH) ₂ Vitamin D	: 1,25 Dihidroksi Vitamin D

TABLolar

Tablo 2.1. Erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması	3
Tablo 2.2. Obezite sınıflandırılması ve sağlık riski	3
Tablo 2.3. Obezitede ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması	4
Tablo 2.4. Obezitenin komplikasyonları	14
Tablo 2.5. Obezite komplikasyonlarına yaklaşım	14
Tablo 2.6. Obezite tedavi stratejileri	15
Tablo 2.7. Obezite tedavisinde diyet içeriği	15
Tablo 2.8. Obezitede egzersiz içeriği	16
Tablo 2.9. Vitamin-D eksikliğinin sınıflandırılması	21
Tablo 4.1. Grupların yaşa ve cinsiyete göre dağılımları	29
Tablo 4.2. Vaka ve Kontrol grubunda vücut ölçümlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.3. Vaka ve Kontrol grubunda 25(OH) Vitamin-D ortalamalarının Karşılaştırılması	32
Tablo 4.4. Çalışma gruplarının 25(OH) Vitamin-D eksikliği ve yetmezliği oranları	33
Tablo 4.5. Vaka ve Kontrol gruplarının Biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması	34
Tablo 4.6. Cinsiyet açısından 25(OH) Vitamin-D ortalamaları	35
Tablo 4.7. Ek hastalık açısından 25(OH) Vitamin-D ortalamaları	35
Tablo 4.8. Tüm popülasyonunda çalışılan parametrelerin korelasyonlarının birarada gösterilmesi ve değerlendirilmesi	36

Tablo 4.9. Tüm çalışma popülasyonunda VKİ'ne göre 25(OH) Vitamin-D ortalamalarının karşılaştırılması37

Tablo 4.10. Serum 25(OH) Vitamin-D sınıflandırılmasına göre VKİ gruplarının karşılaştırılması.....38



ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Demografik bilgiler.....	30
Şekil 4.2. Vaka ve Kontrol grubunda vücut ölçümlerinin karşılaştırılması.....	31
Şekil 4.3. Vaka ve Kontrol grubunda VKİ ve Vücut yağ oranlarının karşılaştırılması.....	31
Şekil 4.4. Vücut yağ oranlarının ayrıntılı olarak gösterilmesi	32
Şekil 4.5. Vaka ve Kontrol grubunda 25(OH) Vitamin-D ortalamalarının karşılaştırılması.....	33
Şekil 4.6. Cinsiyet ve ek hastalık açısından 25(OH) Vitamin-D'nin karşılaştırılması.....	35
Şekil 4.7. Tüm popülasyonda Çalışılan parametrelerin korelasyonlarının birarada gösterilmesi ve değerlendirilmesi.....	37
4.7.a. Kilo ile 25(OH) Vitamin-D korelasyonunun gösterilmesi.....	37
4.7.b. Bel çevresi ile 25(OH) Vitamin-D korelasyonunun gösterilmesi	37
4.7.c. VKİ ile 25(OH) Vitamin-D korelasyonunun gösterilmesi	37
4.7.d. ALP İLE 25(OH) Vitamin-D korelasyonunun gösterilmesi	37

OBEZ HASTALARDA BAKILMIŞ D-VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN NORMAL HASTALARDA BAKILMIŞ D- VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş: Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan süreğen bir hastalıktır.

Amaç: Çalışmamızda obez hastalarda 25 (OH) Vitamin-D düzeyi ile tamamen normal vücut ağırlığında olan sağlıklı bireylerde serum 25 (OH) Vitamin-D düzeyini karşılaştırmak ve 25 (OH) Vitamin-D düzeyi ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve vücut yağ oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra Mayıs 2013'te başlandı. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların ve hastanemiz iç hastalıkları kliniğinde yatırılarak takip edilen hastaların dosyaları geriye dönük taranarak 105 hastanın verileri elde edildi. Çalışmaya 18-70 yaş arası, vücut kitle indeksi >30 ile 18,5-25 arasında olan hastalar alındı. Hastaların vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, boy, kilo ve vücut yağ oranları standart şekilde ölçüldü. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışma grupları vücut kitle indeksi >30 olan obez grup (vaka grubu), vücut kitle indeksi 18,5-25 arası olan grup (kontrol grubu) olarak ayrıldı. Vaka grubunda hastaların kilosu, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubundaki hastalarda 25(OH) Vitamin-D düzeyi kontrol grubundakilere göre anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. Kadınlarda 25 (OH) Vitamin-D değeri erkeklerden anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. 25 (OH) Vitamin-D değeri ile kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon ($p<0,05$) mevcuttu. 25 (OH)

Vitamin-D değeri ile yaş, boy, vücut yağ oranı, kalça çevresi arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon yoktu.

Sonuç: Vücut kitle indeksi, kilo ve bel çevresi ile 25 (OH) Vitamin-D arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). 25(OH) Vitamin-D ile yaş, vücut yağ oranı ve kalça çevresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Anahtar kelimeler: Obezite, 25(OH) Vitamin-D, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ oranı, Vücut kitle indeksi



THE COMPARISON OF RESEARCHED D-VITAMIN LEVEL IN OBESE PATIENTS AND NORMAL PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a disease originated from the obtained energy from food exceeding the energy consumed by the body and it is characterised with the increasing of body fat in proportion to body mass.

Purpose: In this study we aimed to evaluate the relation between the 25(OH) Vitamin-D level of obese patients and the 25(OH) Vitamin-D level of healthy individuals; and also the relation between 25(OH) Vitamin-D level and body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, body fat ratio.

Material and Method: The study was started in May 2013 after getting the approval of Ethic Commission. The files of the patients who made application to Okmeydanı Training And Research Hospital Internal Diseases polyclinic and the patients service retrospectively scanned and parameters of 105 patients have been obtained. The patients who are ranged from 18-70 years and have BMI between >30 and 18,5-25 have been selected to study. The BMI, waist circumference, hip circumference, height, weight and body fat ratios of the patients have been measured by standard. SPSS 21.0 program was used in the analysis.

Results: The study groups were separated into 2 parts. First group is the obese group (case group) whose BMI is >30 and the second group is (control group) whose BMI is between 18,5-25. The weight, BMI, waist circumference, hip circumference, body fat ratios of the patients in the case group was higher than the ones in the control group and indicated statistical significance ($p<0,05$). The 25(OH) Vitamin-D level of the patients in case group was less than the ones in control group and indicated statistical significance ($p<0,05$). The 25(OH) Vitamin-D level of females was less than males which is statistically significant ($p<0,05$). There was statistically

significant ($p < 0,05$) negative correlation between 25 (OH) Vitamin-D value and weight, waist circumference, BMI. There was no statistically significant ($p > 0,05$) correlation between 25(OH) Vitamin-D value and age, height, body fat ratio, hip circumference.

Conclusion: Statistically significant ($p > 0,05$) negative correlation between BMI, weight, waist circumference and 25(OH) Vitamin-D was detected. It was not detected statistically significant ($p > 0,05$) correlation between 25(OH) Vitamin-D and age, body fat ratio, hip circumference.

Key Words: Obesity, 25(OH)Vitamin-D, waist circumference, hip circumference, body fat ratio, BMI



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite çağımızın en önemli hastalıklarından birisidir. Yaygınlığı giderek artmakta olan bu hastalık birçok hükümet programına konu olarak adeta küresel bir sorun haline gelmiştir. Obezitenin en önemli komplikasyonu olan metabolik sendrom sonu ölüme kadar varan, ve dünyada en sık ölüm nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin ortaya çıkmasında bir kavşak noktası konumundadır (1). Geçmişte sadece mineral metabolizması ile ilgili olduğu bilinen Vitamin D'nin son yıllarda bunun daha da ötesinde tüm vücut sistemleri ilgilendiren; birçok hastalığın patogenezinde rol alabileceği hakkında yayınlar çıkmaktadır. Bunların önemli kısmı geniş veri tabanları ile desteklenmektedir. Dolayısıyla Vitamin D'nin önümüzdeki gelecekte bugünkü konumundan çok daha öte bir yere sahip olacağı hatta önemli bir tedavi ajanı olacağı savları güçlenmektedir.

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

Çalışmamızda obez hastalarda Vitamin-D düzeyi ile tamamen normal vücut ağırlığında olan sağlıklı bireylerde serum 25 (OH)Vitamin-D düzeyini karşılaştırmak ve 25 (OH) Vitamin-D düzeyi ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve vücut yağ oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

A. OBEZİTE

1. Obezitenin Tanımı

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

2. Obezitenin Tanımlamasında Kullanılan Ölçekler

a. Antropometrik Ölçümler

(1) **Vücut Kitle İndeksi:** Obeziteyi tanımlamada kullanılan en önemli ölçeklerden biri vücut kitle indeksidir. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinde boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır ($\text{ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 'nin üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılır (Tablo 2,1), (Tablo 2.2.).

(2) Bel ve Kalça Çevresi

Obezite tanımlamasında adipoz doku dağılımı da klinik olarak önemlidir. İntraabdominal ve abdominal subkutan yağ miktarı kalça ve alt ekstremitelerdeki yağmiktardan daha çok önemlidir. Kadınlarda bel çevresi / kalça çevresi oranı 0.8 'den erkeklerde 0.9 'dan yüksek olması obeziteyi işaret eder. Bunun altında yatan

mekanizma tam bilinmemekle birlikte intraabdominal yağın daha çok lipolitik olması ve portal akıma karışan yağ asitlerinin ters metabolik süreçleri (örneğin karaciğer yağlanması) hızlandırdığı ve bu nedenle abdominal yağ kitlesinin daha önemli olduğu düşünülebilir (4). Kalça çevresi abdominal yağ dokusundan daha çok subkutan yağ dokusunu gösterir. Kalça çevresi gluteal kas kitlesi ve pelvis büyüklüğünden etkilenir. Vücudun üst bölümünde yağlanmanın arttığı erkek tipi yağlanmaya android, vücudun alt bölümünde yağlanmanın arttığı kadın tipi yağlanmaya jinoid tipi yağlanma adı verilir.

Tablo 2.1. Erişkinlerde Obezitenin Sınıflandırılması (2)

Sınıflandırma	Vücut Kitle İndeksi (m^2) (Ağırlık (kg) / Boy ²)
Zayıf	≤ 18.5
Normal	18.5—24.9
Aşırı kilo	≥ 25
Preobez	25.0—29.9
Obez Sınıf 1	30.0—34.9
Obez Sınıf 2	35—39.9
Obez Sınıf 3	≥ 40

Tablo 2.2. Obezite Sınıflandırılması ve Sağlık Riski (3)

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

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

b. Obezitenin Tanımlamasında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

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

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

(2) **Hava değişim pletismografisi:** Basınç ve hacim arasındaki ters ilişkiyi kullanır. Vücut yoğunluğu hesaplanır.

(3) **K 40 izotopu ile ölçüm:** Potasyumun % 95'inin intraselüler olması nedeniyle potasyum izotopu kullanılarak vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturulur.

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

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

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

Tablo 2.3. Obezitede ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması (5)

Metod	Doğruluk	Uygulanabilirlik	Değişime duyarlılık	Ucuzluk	Yağ dağılımını belirleme
Sualtı tartma	++++	++	+++	+++	-
Potasyum 40 sayımı	++++	+++	+	+++	-
DEXA	+++	++	++	++	++
Bilgisayarlı tomografi	+++++	+++	+++	+	+++++
Manyetik rezonans	+++++	++++	+++	+	+++++
Çoklu kompartman modelleri	+++	+	+	+	-
Hava değişimi	?	++++	?	++	-
Cilt katlantısı kalınlığı	+++	++++	+++	+++++	-
Bel ve kalça çevresi ölçümleri	+++	++++	+++	+++++	+++++
Vücut kitle indeksi	+++	++++	+++++	+++++	-

3. Ülkemiz ve Dünyada Obezitenin Durumu

Obezite her ne kadar günümüzde yaygınlaşmış olan bir hastalık gibi görünse de milattan önce bulunan figürlerde dahi obezitenin ne kadar eskiye dayandığı anlaşılmaktadır. Anadolu’ da bulunan Ana Tanrıça heykeli, Mısır’ da III. Ramses’in mumyası gibi örnekler obezitenin bu çağda da bulunduğunu göstermektedir.

Obeziteyi ilk tanımlayan kişi Hipokrat olup obez kişilerin zayıf kişilere göre daha fazla hastalığa yakalanacağını belirtmiştir. İbni Sina yazdığı kitapta obezitenin sağlık için tehlikelerinden bahsetmiştir. Son yıllarda birçok endüstri ülkesinde obezite ve fazla kilolu olma sıklığı artmakta ve bu olay birçok popülasyonu üzen bir sorun haline almaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 400 milyon kişinin obez, 800 milyon kişinin ise fazla kilolu olduğu bilinmektedir. 2015 yılında obez sayısının 700 milyona, fazla kilolu sayısının 1.600.000.000 a ulaşacağı düşünülmektedir (DSÖ, 2006). Kesitsel ve topluma dayalı olarak yürütülen bir çalışmada Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) yirmi yaş üzeri 24788 kişide şişmanlık prevalansı %22.3 (erkek: %12.9; kadın: %29.9) oranında saptanmıştır. Prevalans kentlerde %23.8 ve kırsal kesimde ise %19.6 olarak bulunmuştur (6).

4. Obezitenin Patofizyolojisi

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

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

a. Hipotalamus: Açlık ve tokluk merkezlerinden oluşur.

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

c. Paraventriküler Nükleus: Üçüncü ventrikül üst kısmına komşu olup kortikotropin

releasing hormon ve tirotropin releasing hormon salgılandığı yerdir. Arkuat nükleustan gelen NPY salgılayan nöronların uzantıları, alfa MSH ve iştahı arttıran peptid galanin salgılayan nöronlar burada bulunur. Dolayısıyla nutrisyonel sinyallerle tiroid ve hipotalamopitüiter aksın entegre edildiği bölgedir.

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

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

f. Hipotalamus Tarafından Salgılanan Oreksijenik Nöropeptidler

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

h. Melanin Konsantre Edici Hormon (MCH): Daha çok lateral hipotalamusta olmak üzere beyin birçok bölgesinden salınan 19 amino asitten oluşan siklik nöropeptidtir. Nöropeptid Y ye göre daha az oranda olmak üzere besin alınımını

uyarır. Etkisi alfa melanin stimule edici hormon (α MSH), glukagon like peptid 1 (GLP-1) tarafından antagonize edilir.

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

j. Opioidler: Dinorfin, beta endorfin ve enkefalin biyolojik aktif peptid ailelerinden oluşurlar. Bu peptidler kapa, mu ve delta reseptörlerini kullanırlar. Beyinde tat, otonom kontrol, beslenme ve ödül merkezlerinde opioid peptidlerinin ve reseptörlerinin etkili bulunduğu saptanmıştır. Yemekten mahrum kalma sonucu bu reseptörler aktive olur. Bu etki opioid antagonisti naltekson ile geri döndürülebilir. Sıçanlarda opioid antagonistlerinin uygulanması ile yemek yeme davranışının ve vücut ağırlığının azaldığı saptanmıştır (10,11).

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

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

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

n. Anoreksijenik Nöropeptidler

o. Kokain ve amfetaminle regüle edilen transkript: Hipotalamusun birçok bölgesinde bulunur. Sadece beslenme değil, pekiştirme, ödül, duyuşal işlev, stres ve

endokrin regülasyon ile de ilişkilidir. Hayvan deneylerinde leptin ile koordine çalıştığı gösterilmiştir (14).

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

r. Kortikotropin Releasing Hormon (CRH): Besin alımını azaltır, termogenezi ve sempatik sinir sistemini stimüle eder. Mide asidi sekresyonunu ve mide boşalmasını inhibe eder. Fare ve maymunlarda kronik CRH uygulanmasında kilo kaybı ve iştah azalması gözlenmiştir. Leptin uygulanması hipotalamik CRH seviyesini artırır ve aynı zamanda ventromedial nükleusta bulunan CRHR2 reseptörlerini stimüle ederek CRH etkisini güçlendirir (16).

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

t. Serotonin: Orta beynin dorsal raphe çekirdeğinden köken alıp hipotalamusa uzantılar gönderen sinir hücrelerinde üretilir. Isı, uyku, ağrı, motor aktivite ve iştah düzenleyicisidir. Tokluk duygusunun algılanmasında önemli olup, aynı zamanda

yemek öncesi iştahı azaltmaktadır. Bu bağlamda serotonin geri alım engelleyici fenfluramin, ve 5 HT 2C agonistleri insanlarda tedavide kullanılmaktadır.

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

5. Obezitede Önemli Hormonlar

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

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

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

c. Kolesistokinin: Besin alımı ile salgılanan bir başka gastrointestinal hormon da kolesistokinin (CCK)'dir. Yağ ve protein içeren besin duodenuma geldiğinde I hücrelerinden kolesistokinin salgılanır. CCK; mide boşalmasını, safra kesesi kasılmasını ve pankreatik enzim salgılanmasını uyarır, bununla birlikte Vagus lifleri yakınında bulunan CCK-1 reseptörlerini uyararak tokluk sinyalinin arka beyine ve

hipotalamusa ulaşmasını ve öğün boyutunun azalmış olmasını sağlar. Leptin ve insulin CCK'in bu etkisini güçlendirir.

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

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

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

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

h. Psikolojik Faktörler: Obez kimselerin çocukları da obez olmaya eğilimlidir. Aşırı yemek yeme ailenin dinamiklerinin bozulduğunu gösterir. Bazı anne ve babalar kendi doyurulmamış emosyonel gereksinimlerini karşılamak için ya da sevgi ifadesi olarak çocuklarını aşırı besler. Böyle bir çocuk, gerek çocukluğunun ileri devrelerinde ve gerekse erişkin yaşamında genellikle bağımlı bir kişiliğe sahip olur. Aşırı yemek yeme ve aktivite azalması bazı çevresel emosyonel streslere bir cevap olarak da ortaya çıkabilir. Düşük psikolojik stresi olanlarda kilo alımı daha azdır (20). Sevdiği kişinin ölümü, okul ve iş yaşamında başarısızlık gibi stres yaratan durumlarda; can sıkıntısı ve yalnızlık hallerinde kişiler çok yemek yiyebilir. Özellikle aile içi ilişkilerin batı ülkelerine göre göreceli olarak daha güçlü olduğu ülkemizde bu etken çok güçlü olmamakla birlikte yemek yemeye dayalı kültür anlayışı sonucu obezite sıklığı çok da düşük değildir. Hollanda'da Türk ve Arap göçmenler üzerinde yapılan bir araştırma; yurtdışında yaşanılıyor olmasına rağmen yöresel yemeklerin vazgeçilmez bir değer olarak kaldığını, yemek yedirmenin Türkler açısından misafir ağırlamanın önemli ve yapılması gereken bir aşama olduğunu ortaya koymuştur (21). Obezitede psikososyal faktörlerin etkili olduğu önemli bir gerçektir. Bu konuda yapılan çalışmalardan çarpıcı bir örnek verecek olursak; Gaziosmanpaşa Üniversitesi tarafından üniversite öğrencileri arasında yapılan araştırmada yemek yeme bozukluğu olan yüzde yirmibeşlik dilimde obsesif kompulsif bozukluk, depresyon ve fobik anksiyeteye sık olarak saptanmıştır (22).

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

a. İnsan Obezitesi Nedenleri

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

- Genetik duyarlılık (poligenik)
- Obezijenik çevre (enerji aşırı alınması, azalmış harcanması)

c. Obezojenik İlaçlar

d. Endokrin Hastalıklar

- Hipotiroidi
- Cushing Sendromu
- Polikistik Over Sendromu
- Hipotalamik hastalıklar
- Hipofizer hastalıklar: (panhipopitüitarizm, büyüme hormonu eksikliği)

e. Kalıtsal sendromlar

- Prader Willi Sendromu
- Bardet Biedl Sendromu
- Alström Sendromu
- Fragile X Sendromu

f. Mutasyonlardan dolayı Monogenik Sendromlar

- Leptin
- Leptin reseptör
- Proopiomelanokortin
- Prohormon konvertaz-1
- Melanokortin 3 reseptör
- Melanokortin 4 reseptör

7. Obezitenin Komplikasyonları

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

b. Üreme bozuklukları: İdeal ağırlığının % 160 üzerinde olan erkeklerde plazma testosteron ve seks hormonu bağlayıcı protein (SHBG) düşer. Adipoz dokuda androjenlerin östrojene dönüşümü artar. Obez kadınlara ise oligomenore mevcut ise polikistik over sendromu (PCOS) söz konusu olabilir. PCOS olan kadınlarda; kilo

kaybı ve insulin duyarlılaştırıcı ajanlar normal mens idamesini sağlayabilir. Postmenopozal kadınlarda rahim kanseri sıklığı obezite ile birlikte artmıştır. Bunun etiolojisinde androstenodionun östrojene artmış çevrimi gösterilmektedir.

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

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

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

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

Obezite gastroözafajiel reflüye yol açarak özofajiel adenokarsinom riskinde de artış meydana getirmektedir. Hepatosteatozda artış yapmasının sonucu olarak da hepatoselüler kanser gelişimine yol açmaktadır. Aynı zamanda kanser ilişkili ölümlerde de obezite kolaylaştırıcı bir etken olarak gözükmemektedir.

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

Tablo 2.4.: Obezitenin Komplikasyonları

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

Tablo 2.5.: Obezite Komplikasyonlarına Yaklaşım

Komorbidite	Öykü	Muayene	İleri araştırma
Tip-2 DM	Diyabetik semptomlar ve komplikasyon lar	Akantozis nigrikans Diyabetik komplikasyonlar	Açlık glukoz Oral glukoz tolerans testi İnsülin direnci
Kardiyovasküler hastalık	Anjina Dispne Çarpıntı İnme Klaudikasyo Bilekte şişkinlik	Aritmi Hipertansiyon Kalp yetmezliği Periferik nabızların güçsüzlüğü Periferik ödem	EKG Ekokardiografi 24 saat kan basıncı takibi Koronar ve periferik anjiyografi
Dislipidemi	Önemsiz	Önemsiz	Açlık lipid
Obezite ile ilişkili karaciğer hastalığı	Önemsiz	Önemsiz	Karaciğer işlev testleri Karaciğer görüntüleme Karaciğer biyopsisi
Obstrüktif uyku apnesi	Horlama Apne Gün boyu uykululuk	Boyun çevresinin 40 üzerinde cm olması Hipertansiyon	Uyku çalışmaları Gece pulse oksimetri Sürekli pozitif akciğer basıncı(CPAP) denemesi
Gastroözofageal reflü	Göğüs ağrısı Dispepsi	Önemsiz	Endoskopi
	Disfaji (kanserden şüphelen)		
Safra taşı	Yağlı yiyeceklere intolerans	Sağ üst kadranda duyarlılığı	Ultrason veya diğer görüntüleme
Polikistik over sendromları	Düzensiz veya olmayan mens periyotları	Hirsutizm Akantozis nigrikans	Over ultrasonu Hormon profili (FSH, LH, Progesteron, testosteron)
Osteoartrit	Ağrı	Osteoartrit değişiklikleri ve deformiteler	X Ray görüntüleme Aspirat effüzyonu

8. Obezite Tedavisi: Güncel kılavuzlara göre obezite tedavisinde vücut kitle indeksi 30 kg/m², bel çevresi kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm üzerinde olanlarda etkin tedavi verilmelidir. Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m², bel çevresi kadınlarda 80, erkeklerde 94 cm üzerinde olanlarda daha ılımlı tedavi verilmeli ve yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. Bununla birlikte hipertansiyon veya diyabet gibi risk etkeni varsa 27 kg /m² üzerinde etkin tedavi verilmelidir (24).

Tablo 2.6.: Obezitede Tedavi Stratejileri (24)

Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Diyet tedavisi	Egzersiz	Davranış tedavisi	İlaç tedavisi	Cerrahi tedavi
25-26,9	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Yok	Yok
27-29,9	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Komorbidite varsa	Yok
30-34,9	Evet	Evet	Evet	Evet	Komorbidite varsa
35-39	Evet	Evet	Evet	Evet	Komorbidite varsa
>40	Evet	Evet	Evet	Evet	Komorbidite varsa

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

Tablo 2.7. Obezite Tedavisinde Diyet İçeriği (25)

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

b. Diyet: Alınan kalenin azaltılması önerilir. Alınan kaloriyi günlük 100 kcal azaltmak yılda 5 kg kaybına, 1000 kcal azaltmak haftada 1 kg kaybına yol açar. Genellikle günlük kalori alınımını 600-1000 kcal azaltılması önerilir. Çok düşük kalorili enerji diyetleri (400-600 kcal/gün) ideal vücut ağırlığının % 130 üzerinde olan kişilere önerilir. Çok düşük kalorili diyetlerin avantajı büyük oranda kilo kaybedilmesidir. Kan şekeri, kan basıncı, kolesterol düzeyleri düşerken pulmoner fonksiyonlar düzelir. Uyku apnesi haftalar içinde iyileşir. Komplikasyonları ise yorgunluk, kabızlık, adet düzensizliği, kuru cilt ve ishaldir. Bu diyetler ara yeme krizi ile kesildiğinde kolelitiazis ve pankreatit meydana gelir. Düşük kalorili enerji diyetleri 800 kcal üzerinde olup hangi diyet bileşeninin kısıtlanacağı konusunda çeşitlilikler vardır. Düşük yağ içeren diyetler başarılı bulunmuş ancak sebze, düşük glisemik indeksli karbohidrat ve meyveden zengin diyet de çok tercih edilir olmuştur. Bazı tavsiyeler karbohidratların protein ile yer değiştirilmesi yönündedir. Böylece insulin sekresyonunun minimize edilmesi sağlanacaktır.

c. Egzersiz: Egzersiz; sağlık ve fiziksel form düzeylerini geliştirmek amacıyla belli bir plan çerçevesinde uygulanan fiziksel aktivitelerdir. Egzersizin kilo kaybını sağlamasından bağımsız olarak metabolik, respiratuar ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi vardır. 2002 yılında “Institute of Medicine” tarafından anlamlı kilo kaybı için günde 60 dakikalık orta derecede yürüyüş önerilmiştir. Kalori alımında artış olmadığı sürece bu şekilde erkekler günde 474 kcal, kadınlar 384 kcal enerji harcamaktadır. Sadece diyet yapan kişide yağ dokusunun yanı sıra kas dokusu kaybı da olur. Aerobik ve anaerobik egzersizler kilo kaybı süresinde kas kitlesini korur ve bu etki kilo kaybı sırasında yapılan egzersizin oranıyla ilişkilidir. “International Association for the Study of Obesity” kilonun korunması için 60-90 dakika orta düzeyde egzersiz önermektedir (Tablo 2.8). Aerobik egzersizler anaerobik egzersizlere göre daha fazla kilo kaybı sağlar.

Tablo 2.8. Obezitede Egzersiz Tedavisi (26)

	Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Öneri
Normal kilolu	20-24,9	>30 dakika orta düzeyde aktivite
Fazla kilolu	25-29,9	45-60 dakika orta düzeyde aktivite
Obez	>30	60-90 dakika orta düzeyde aktivite veya 35 dakika ağır egzersiz

d. Obezitede İlaç Tedavisi

İlaç Tedavisi Endikasyonları:

- VKİ ≥ 30 kg / m²
- VKİ ≥ 25 kg/ m² ve obezite ile ilişkili bir komorbid durumun olması
- 3-6 ay boyunca verilen yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavisine rağmen <1 kg/ay zayıflaması

(1) Santral metabolizmaya etkili ilaçlar

(a) Sibutramin: Sibutramin, sinir terminallerinde norepinefrin, serotonin ve daha az oranda da dopamin geri alım inhibitörü olarak etki gösterir. Serotonin salınımında artışa neden olmaz ve serotonin reseptörleri ile etkileşime girmez. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı gibi yan etkilere serotonin stimülatörlerinin aksine rastlanmamıştır. Noradrenalin düzeyini arttırdığından noradrenalin salınımına bağlı yan etkiler gözlenebilir. Etkisinin daha çok yemenin başlangıcında doyumluk hissini arttırması olduğu öne sürülmektedir (28). Başlangıç dozu olarak 10 mg önerilir ve alınan cevaba göre titre edilir. Doz arttıkça kilo kaybı da artar, maksimum doz olarak 15 mg önerilmektedir. Obez diyabetik hastalarda sibutramin kullanımı kilo verme, bel çevresinde azalma ve HbA1c'de %1.67 oranında azalma sağlamıştır. Yan etkileri; asteni, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, ağız kuruması, rinit ve konstipasyondur. Noradrenerjik etkisi ile kalp atım hızını ve kan basıncını arttırır. Kontrendike olduğu durumlar; kontrolsüz veya kötü kontrollü hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, inme öyküsü, şiddetli karaciğer ve böbrek hastalığı, gebelik ve laktasyon, periferik arter hastalığı varlığı, selektif serotonin geri alım inhibitörü veya monoamin oksidaz inhibitörü kullanımı. Monoamin oksidaz inhibitörü kullananlarda kesildikten iki hafta sonra sibutramin başlanabilir.

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

(c) Rimonobant: Endocannabinoid sistemin kannaboid reseptör 1 seviyesinde özgün engellenmesini sağlar. Rimonobant obezite tedavisi ve sigarayı bıraktıracı etkisi

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

(2) Periferik metabolizmaya etkili ilaçlar:

(a) Orlistat: Gastrik ve pankreatik lipazları inhibe eder ve böylece diyetle alınan yağların emilimini bozar. Lipazlarla irreversibl bir kompleks yapar. Triglicerid hidrolizini azaltır. 120 mg'lık kapsülleri günde üç kez yemeklerden beş dakika önce veya yemekle birlikte alınır. Etki süresi orlistat miktarı ve alım süresine ve lipaz sekresyonuna bağlıdır. Orlistat gastrointestinal sistemden minimal olarak absorbe edilir ve atılımı çoğunlukla feçesle olur. İki yıllık çalışmalarda orlistat plaseboya göre belirgin kilo kaybı sağlamış ve kilo alımı daha az olmuştur. Ayrıca; kolesterol ve HbA1c düzeylerinde de azalmaya neden olur. Özellikle hipertansif hastalarda kan basıncı üzerinde düşürücü etkisi de vardır(29). Malabsorpsiyon, kolestaz ve hipersensitivitesi olanlarda, gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir.

e. Cerrahi Tedavi: Antiobezite cerrahisi giderek yaygınlaşmasına rağmen cerrahların psikososyal etiyolojiyi göz ardı edebilmesi, cerrahi komplikasyonların varlığı dezavantajları gibi gözükmektedir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ve vücut kitle indeksi 40 kg/m² üzerinde olan hastalara eğer cerrahi girişimi tolere edebilecek durumda iseler cerrahi önerilmektedir, ancak vücut kitle indeski 35-40 kg/m² arasında olan hastalarda hipertansiyon, pulmoner yetmezlik, diyabet, tromboembolizm gibi durumların varlığı da cerrahi tedavi düşünmemizi sağlar. Obezite tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemler mide restriksiyonu, gastrik by pass ve biliopankreatik diversiyondur.

B. D VİTAMİNİ

1. Vitamin-D'nin Genel Özellikleri

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

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

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

Kolekalsiferol karaciğerde hidroksile edilerek 25 (OH) Vitamin D' ye çevrilir. 25 (OH) Vitamin D (kalsidiol) ise böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile proksimal renal tubül epitel hücrelerinde 1,25 dihidroksi Vitamin D' ye çevrilir; ya da 24,25 hidroksi Vitamin D ye çevrilir. Bu hidroksilasyon aşamalarının hepsi P 450 bağımlı steroid hidroksilazla katalizlenir. 1,25 (OH)₂ Vitamin D oluşumu PTH kontrolü altındadır. PTH ise vücuttaki kalsiyum ve fosfor miktarından etkilenir. Genellikle dolaşımdaki 25 (OH) Vitamin D miktarı vücut Vitamin D düzeyini belirlemede marker olarak kullanılır; çünkü klirensi 1,25 (OH)₂ Vitamin D' ye göre daha yavaştır. Yarı ömrü 12-15 gündür.

Bununla birlikte sekonder hiperparatiroidizmde de 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyleri yüksek olarak bulunabilir. Bu gibi durumlarda 1,25 (OH)₂ Vitamin D güvenilir bir marker olmaktan çıkar. 1,25 (OH)₂ Vitamin D'nin yarı ömrü 4 saatten azdır.

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

1,25 (OH)₂ Vitamin D (kalsitriol) biyolojik olarak en aktif Vitamin D derivativesidir. Barsaklarda kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Kemik remodellinginde osteoklast olgunlaşmasını artırır. Kemikte kalsiyum depolanmasını sağlar ve parathormon salgılanmasını baskılar. Daha düşük parathormon düzeylerinin miyokart enfarktüsü, inme ve hipertansiyon riskini azalttığı öne sürülmüştür (35).

Sato ve ark. tarafından yapılan çalışmada iskemik inme olan kadın hastalarda parathormon düzeyi yüksek saptanmıştır (36). Fujita tarafından öne sürülen "kalsiyum paradoksu" savında vitamin D eksikliği ya da hipokalseminin parathormon düzeyini arttırdığı ve bunun sonucu hücre içi kalsiyum düzeyinin artması ve hücre işlevinin bozulmasına yol açan bir dizi olayı tetiklediği; diyabet, nörolojik hastalık, malignensi ve dejeneratif eklem hastalığı gibi birçok hastalığın mekanizmasında rol alabileceği belirtilmiştir (37)

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

2. Vitamin D'nin Laboratuvar Düzeyleri: 25 (OH) Vitamin D'nin 20 ng /ml (50 nmol/L) nin altı değerleri Vitamin D eksikliği olarak tanımlanır. Yapılan klinik

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

Tablo 2.9.: Vitamin D Eksikliğinin Sınıflandırması (41)

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

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

İnsan Vitamin D Reseptörü'nü (VDR) kodlayan cDNA 1988 yılında klonlandı ve diğer steroid reseptörlere benzer olarak nükleer reseptör ailesinden olduğu tasdik edilmiş oldu. Nükleer reseptörler gen transkripsiyonunun ligandla aktive edilen düzenleyicileridir. Transkripsiyonun düzenlenmesinde koregülatuar denilen yardımcı proteinler de rol oynar. Aynı zamanda hormon response element denilen DNA sekanslarına bağlanarak transkripsiyonu sağlar. Vitamin D reseptörü ligand bağlayıcı bölge alfa heliksler dizisinden oluşur ve kristal yapıya sahiptir. Bu yapıdaki değişik mutasyonlar sonucu farklı klinik etkiler ortaya çıkar. Yeni geliştirilen Vitamin D analoglarında yan zincir modifikasyonu yapılarak kalsemik etkinin istenmediği ancak Vitamin D tedavisi gerekebilecek klinik durumlarda kullanılması ön görülmektedir. Bununla birlikte 1,25 (OH)₂ Vitamin D plazma membran reseptörüne de bağlanarak etki gösterebilir. İkincil mesajcı olarak MAP kinaz ya da cAMP yi kullanır. Bunun sonucunda kalsiyum kanalları aktive edilir. Pankreas beta hücresi, vasküler düz kas, beyin ve monositlerde bu yolak kullanılır.

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

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

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

b. Vitamin D Eksikliğinin Bilinen Klinik Sonuçları: Kalsiyum absorpsiyonu, boyuna kemik büyümesi, osteoblast ve osteoklast fonksiyonu için Vitamin D gereklidir. Vitamin D eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalaziye neden olur. Burada söz konusu olan durum artmış kemik döngüsü, azalmış kemik yoğunluğu ve artmış kırık oranlarıdır.

Yaşlılarda düşme ile 25 (OH) Vitamin D arasında negatif bir ilişki vardır. Vitamin D replasmanı kemik yoğunluğu, kırık ve düşme insidansını azaltır. Vitamin D' nin yararlı etkileri 400 -600 IU günlük alımla söz konusu olur.

6. D Vitamininin Diğer Hastalıklarla İlişkisi

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

Vitamin D eksikliği olan farelere akut olarak tek doz 1,25(OH)₂ Vitamin D verilmesi insulin sekresyonunu arttırmış, intravenöz glukoza yanıt olarak kan glukoz cevabını

azaltmıştır. Benzer bir cevap Vitamin D eksikliği olan ve 1,25(OH)₂ Vitamin D verilen tavşanlarda da gözlenmiştir (50-51). Bununla birlikte bireysel vaka çalışmalarında vitamin D eksikliği olan kişilerde Vitamin D tedavisinin verilmesi insülin salgılanmasını arttırmıştır (52).

b. Vitamin D ve Tip 1 Diyabet:

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

(2) İnsan Çalışmaları: İnsan çalışmalarında yaşamın erken döneminde artmış Vitamin D alımının tip 1 diyabet riskini azalttığı ortaya konulmuştur. Bir çalışmada morina balık yağı (fazla miktarda Vitamin D içerir) ile beslenen yenidoğanların tip 1 diyabet geliştirme riskinin az olduğu ortaya konulmuştur (56). Benzer şekilde European Community tarafından desteklenen ‘‘Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Diabetes’’ çalışmasında Vitamin D desteği alan çocuklarda %33 oranında çocukluk çağı diyabet gelişiminde azalma söz konusu olmuştur. Vitamin D’ nin bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici özellikleri çocukluk çağında tip 1 diyabet gelişiminin engellemesinden sorumlu tutulmaktadır (57).

c. İnsülin Duyarlılığı Üzerindeki Etkiler: Bu konudaki bulgu ve gözlemler farklıdır. Sıçan yağ hücrelerinde Vitamin D verilmesini takiben in vitro olarak glukoz alınımında azalma gözlenmiştir. Aynı şekilde diyabetik ve vitamin D eksikliği bulunan Asyalı İngiliz vatandaşlarına vitamin D verilmesi insülin sensitivitesini azaltmıştır (58). On erkekten oluşan bir klinik çalışmada ise bu bulguların tersine 25(OH) Vitamin D ile insülin duyarlılığının pozitif ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ancak bu kişilere 18 ay boyunca alfakalsidiol verilmesi insülin duyarlılığını etkilememiştir (59). On tip 2 diyabetik kadından oluşan bir klinik çalışmada bir ay boyunca 25 (OH) Vitamin D verilmiş ve insülin salınımının 1.fazında ve insülin sensitivitesinde artış gözlenmiştir. Ancak bu artış (%21) anlamlı saptanmamıştır (60). Kilo kaybı programında olan 63 premenopozal kadında Vitamin D ve kalsiyum tedavisi verilmiş ve 15 hafta sonrasında plazma glukoz ve insülin

konsantasyonları düşmüştür. Ancak bu düşüş sadece kilo kaybına bağlanmamıştır, bununla birlikte kalsiyum desteği ve vitamin D desteğinin de etkisi olduğu öne sürülmüştür (61).

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize girmekte olan hastalarda Vitamin D tedavisi ile birlikte insulin duyarlılığında ve sekresyonunda artış saptanmıştır (62).

Başka bir çalışmada ise 808 nondiyabetik hastada 25 (OH) vitamin D düzeyleri tokluk plazma glukoz konsantrasyonu ve insulin rezistansı ile ters ilişkili olarak bulunmuştur. Aynı zamanda adiponektin ve HDL kolesterol ile ilişkili, trigliserid düzeyi ile ters ilişkili saptanmıştır (63). Uzun süreç etkiler açısından incelendiğinde 524 nondiyabetik kadın ve erkekten oluşan prospektif bir çalışmada 10 yıllık hiperglisemi geliştirme riski başlangıçtaki 25 (OH) Vitamin D düşük düzeyleri ile ilişkili olarak bulunmuştur(64). Dolayısıyla son yıllarda yapılan geniş çalışmalar ile birlikte Vitamin D nin insulin direncini önlediği savı ağırlık kazanmaktadır.

d. Kardiyovasküler Hastalık: Vitamin D desteği alan kişilerde hipertansiyonun daha az sıklıkla izlendiği gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda düşük Vitamin D'nin yüksek tümör nekroz faktör alfa ve interlökin 6 gibi inflamatuvar markerlarıyla birlikteliği saptanmıştır. Vitamin D desteği bu markerların azalmasını sağlamıştır (65). 1,25(OH)₂ vitamin D ile plazma renin aktivitesi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır(66). Düşük vitamin D düzeyi artmış serum kolesterol düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (67). Vitamin D'nin tip 2 diabet hastalarında makrofaj hücrelerinde kolesterol alımını azalttığı gösterilmiştir (68).

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

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

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

h. Vitamin D ve Osteoporoz: Kırık riski ve kemik yoğunluğundaki azalmanın Vitamin D eksikliği olan bölgelerde daha fazla görölmesi, kalça kırıklarının vitamin D' nin göreceli olarak az olduğu kış aylarında daha fazla gözlenmesi Vitamin D'nin kemik yoğunluğunu azalmasını ve kırık riskini önlediğine dair ipuçları verir. Nitekim yapılan bazı çalışmalar da buna paralel sonuçlar taşır. Örneğin dört adet randomize kontrollü çalışmadan oluşan meta analizde günlük 20 mikrogram (800 IU) Vitamin D kullanan 65 yaş üstü bireylerde kalça ve non vertebral kırık riski % 30 oranında azalmıştır (72).

Vitamin D aynı zamanda nöromüsküler koordinasyonu arttırarak kas fonksiyonunun korunmasına, düşme riskinin ve düşme ile ilişkili kırık riskinin azalmasına yol açmaktadır. Beş randomize kontrollü çalışmadan oluşan 1237 kişilik bir meta analizde Vitamin D'nin düşme riskini % 20 azalttığı gösterilmiştir (73).

ı. Vitamin D ve Kanseri: Epidemiyolojik çalışmalarda daha yüksek miktarda güneş ışığına maruz kalındığında kolon, meme, prostat ve yumurtalık kanserlerinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Düşük 25 (OH) Vitamin D düzeylerinde prostat kanseri sıklığı daha fazla bulunmuştur. Son yapılan bir randomize çalışmada özellikle gastrointestinal sistem kanserlerinin düşük 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Vitamin D'nin proliferasyon üzerine negatif etkisi de lösemi tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür (74).

C. OBEZİTE-D-VİTAMİNİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Obez hastalarda vitamin D düzeyinin düşük olması ile ilgili ortaya atılan klasik görüş subkutan yağ dokusunun dolaşımda bulunan Vitamin D'yi sekestre etmesidir. Obezitenin Vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde yaygın olarak gözlenmesi dikkat çekicidir. Kentsel bölgelerde insanların güneş ışığına maruz kalma

süreleri daha azdır. Özellikle A.B.D. ve İngiltere’de kalkınma ile birlikte insanların yeme alışkanlıkları da değişmiş olup; D vitamininden zengin balık ve süt ürünlerinin olmadığı bir diyet biçimi yaygınlaşmıştır. Bunun aksine, balık tüketiminin daha fazla olduğu Japon toplumunda, obezite diğer ülkelere göre daha az görülür. Yapılan moleküler çalışmalarda 25 (OH) Vitamin D’nin lipogenezisi engelleyici etkisinin de bulunduğu gösterilmiştir. Farelerde 3T3-L1 preadipocyte hücre kültür modelinde, vitamin D reseptör (VDR) uyarılması ile CCAAT enhancer binding protein-alpha (C/EBP alpha) ve peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) ekspresyonu inhibe edilmiş ve PPAR gama ligand aktivitesi azalmıştır (43). Soya fasülyesinde bulunan Genistein adlı izoflavonoid ve Vitamin D kombinasyonu kullanımında preadipositlerde apopitozisin arttığı ve lipid birikiminin önlendiği ortaya konulmuştur (44). 3T3-L1 hücrelerinde kalsitriolun olmadığı durumlarda preadipositlerde bağlanmamış VDR’ nin lipogenezisi stimule ettiği gösterilmiştir (45). Kalsitriol ile uyarılan Vitamin D’nin de adipogenezisi inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Yine VDR reseptörünün olmadığı durumda kalsitriolun VDR yapımını arttırarak ilk 5 günde lipogenetik etkide bulunduğu gözlenmiştir (46). Parikh ve ark. tarafından yapılan çalışmada aynı miktarda UV ışığa maruz kalan obez ve obez olmayan gruplar arasında D vitamini sentez artışı açısından bir fark olmamıştır, ancak oluşan D vitaminin plazmaya geçişi obez kişilerde azalmıştır (47). Konradsen ve ark. 2187 kişilik bir çalışmada vücut kitle indeksi arttıkça 25(OH) Vitamin D ve 1,25(OH)₂ Vitamin D düzeyinin daha düşük olduğunu saptamıştır (48). Yine 66 İspanyol kadında yapılan incelemede vücut kitle indeksi ile vitamin D düzeyi ters ilişkili olarak bulunmuştur (49).

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

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra Mayıs 2013'te başlandı. Mayıs 2013 itibari ile Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların hastanemiz laboratuvar veri sisteminden geriye dönük bakılan tetkiklerinden ve hastanemiz iç hastalıkları kliniğinde yatırılarak takip edilen hastaların dosyaları geriye dönük taranarak 105 hastanın verileri elde edildi.

A. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 18-70 yaş arası, vücut kitle indeksi >30 ile 18,5-25 arasında olan hastalar alındı. KBH(kreatinin $>1,4$ mg/dl),kronik karaciğer yetersizliği, VKİ $<18,5$ ve 25-30 arası olanlar,D-vitamini replasmanı altında olanlar alınmadı. Hastalar bilgilendirilip onamı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastaların vücut kitle indeksi,bel çevresi,kalça çevresi,boy,kilo ve vücut yağ oranları standart şekilde ölçüldü. Hastalar vücut kitle indeksine göre 43 kontrol ve 62 obez olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların obez ve kontrol grubu olarak sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü 1998 tanımlamasına göre yapıldı (Tablo 2.1).

B. ÇALIŞMA METODU

Hastaların kilo ölçümleri CPS-106 model Çin 2012 yılı üretimi conti marka baskül ile yapıldı.. Boy,bel çevresi,kalça çevresi ölçümleri Hobby 2012 Almanya üretimi mesura ile ölçüldü. Hastaların bu ölçümleri üzerlerinde iç çamaşırı kalacak şekilde yapıldı. Vücut yağ ölçümleri Omron BF-306 2009 United Kingdom üretimi cihaz ile biyoelektrik impedans yöntemiyle yapıldı. Ölçülen değerler (low: düşük), (normal),

(high: yüksek), (too high: çok yüksek) ve (E4: ölçülemeyecek derecede yüksek) şeklinde sınıflandırıldı.

C. HASTALARIN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Kronik böbrek hastalığı(kreatinin>1,4 mg/dl)
- 18-70 yaş aralığında bulunmayan hastalar
- VKİ<18,5 ve 25-30 arası olan hastalar
- Kronik karaciğer yetersizliği olan hastalar
- Vitmin-D replasmanı altında olanlar
- Kalsiyum metabolizmasını ve 25(OH)vitamin-D düzeyini etkileyen ilaç kullanımı

D. VİTAMİN-D ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Hastanemizde hastalarımızda bakılmış D-vitamini değerleri, Zivak 25-OH Vitamin D2-D3 HPLC analiz kiti kullanılarak ölçülmüştür.

E. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde ettiğimiz verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde Mann-Whitney U test ve bağımsız örneklem t test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanıldı.

IV. BULGULAR

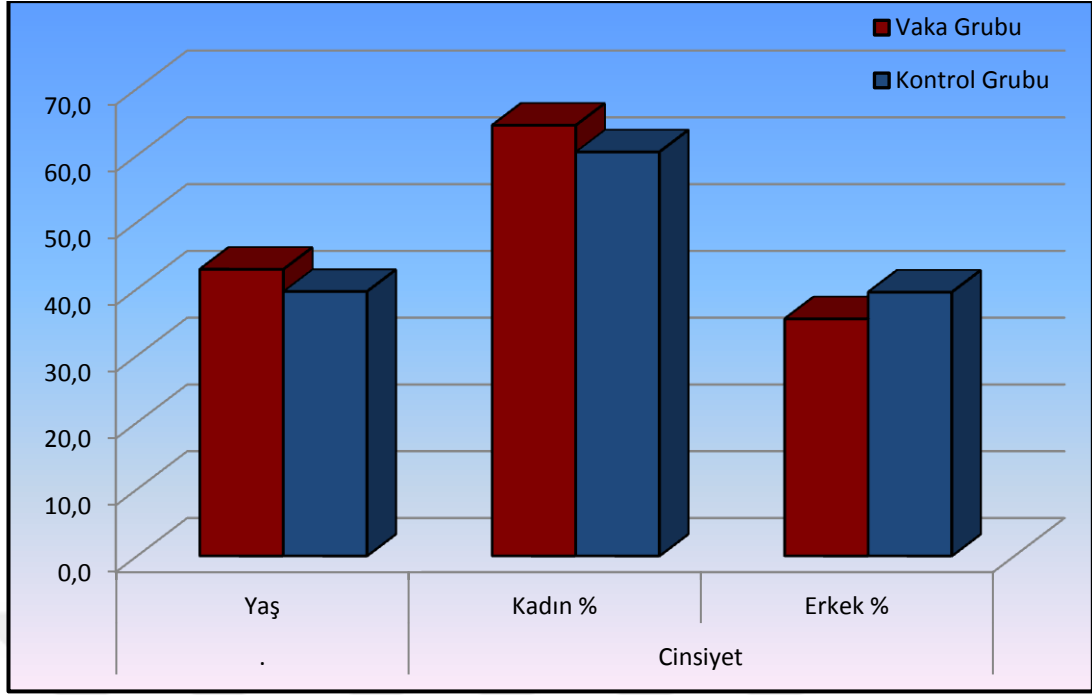
A. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma grupları VKİ>30 kg/m² olan obez grup (vaka grubu) ve VKİ 18,5-25 kg/m² arası olan grup (kontrol grubu) olarak ikiye ayrıldı. Grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1.'de verilmiştir. Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaş dağılımı anlamlı (p > 0,05) olarak farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda yaş ortalaması 42,93±11,12 iken kontrol grubunda 39,60±7,97 saptandı. Vaka ve kontrol grubunda hastaların cinsiyet dağılımı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda kadın hastaların oranı %35,5 erkek hastaların oranı %64,5 ,kontrol grubunda ise kadın hastaların oranı %60,5 erkek hastaların oranı %39,5 olarak saptandı(Tablo 4.1).

Tablo 4.1.: Grupların yaşa ve cinsiyete göre dağılımları

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		Ort.±s.s. / n-%		Ort.±s.s. / n-%		
Yaş		42,93 ± 11,12		39,60 ± 7,97		0,095
Cinsiyet	Kadın	40	64,5%	26	60,5%	0,673
	Erkek	22	35,5%	17	39,5%	

Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test



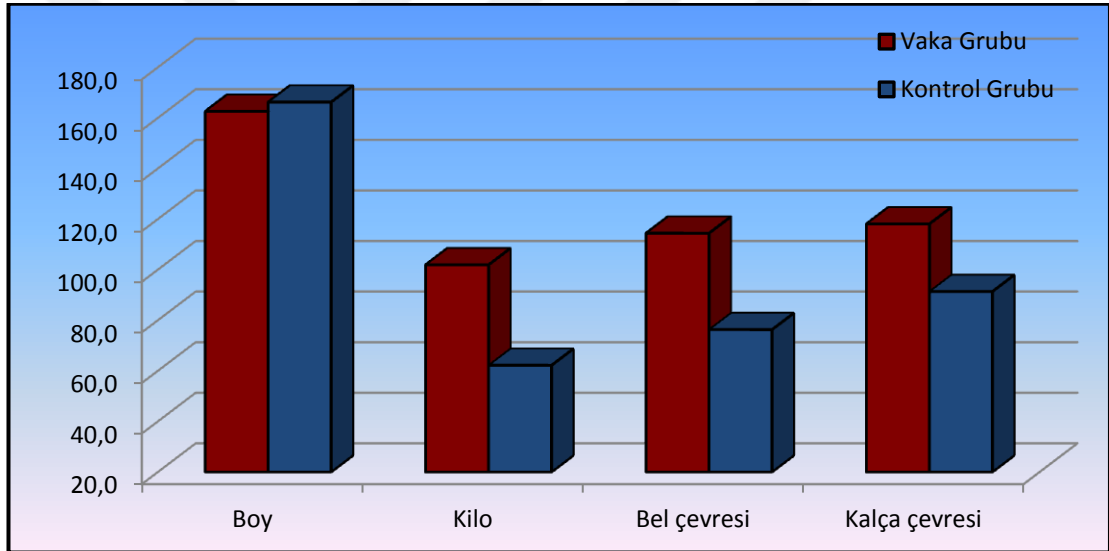
Şekil 4.1. Demografik Bilgiler

Vaka grubunda hastaların kilosu, VKİ değeri, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda hastaların boyu kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda boy ortalaması $162,5 \pm 8,99$ cm iken kontrol grubunda $166,21 \pm 7,91$ cm saptandı. Kilo ortalaması vaka grubunda $101,89 \pm 17,90$ kg kontrol grubunda ise $62,16 \pm 8,64$ kg saptandı. VKİ ortalaması vaka grubunda $38,63 \pm 6,56$ kg/m² kontrol grubunda $21,92 \pm 3,63$ kg/m² saptandı. Bel çevresi ortalaması vaka grubunda $114,37 \pm 13,22$ cm kontrol grubunda $76,26 \pm 8,97$ cm saptandı. Kalça çevresi ortalaması vaka grubunda $118,06 \pm 13,54$ cm kontrol grubunda $91,33 \pm 6,77$ cm saptandı. Vücut yağ oranları ortalaması vaka grubunda $47,33 \pm 2,08$ kg/% kontrol grubunda ise $24,8 \pm 9,04$ kg/% olarak saptandı. Vaka grubunda 15 kişide vücut yağ değeri ölçülemeyecek değerde yüksek, 8 kişide yüksek ve 39 kişide çok yüksek olarak saptandı. Kontrol grubunda vücut yağ değeri 4 kişide düşük, 30 kişide normal, 7 kişide yüksek ve 2 kişide çok yüksek olarak saptandı (Tablo 4.2).

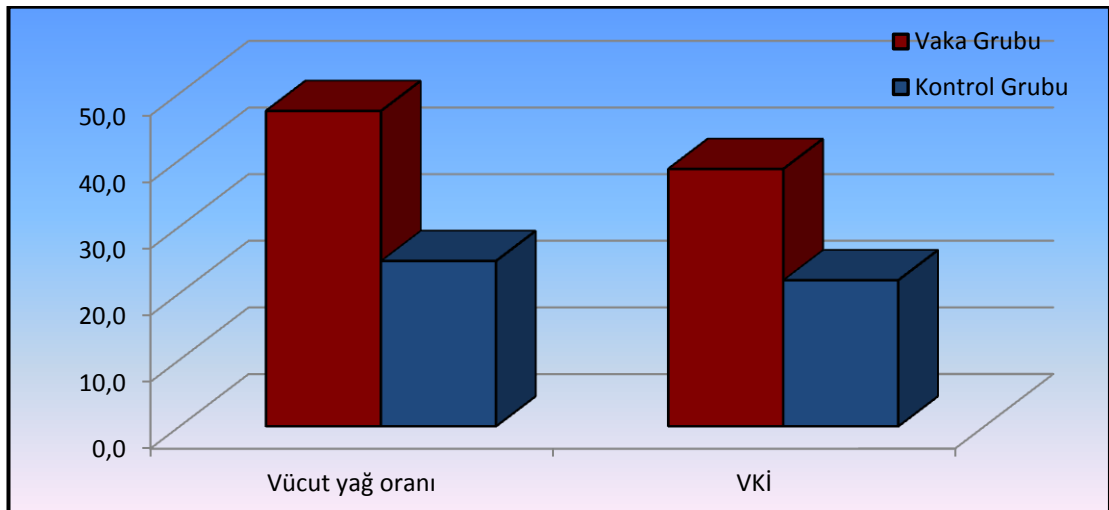
Tablo 4.2. Vaka ve kontrol grubunda vücut ölçümlerinin karşılaştırılması

		Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p	
		Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%		
Boy	cm	162,56 ± 8,99	166,21 ± 7,91	0,034	
Kilo	kg	101,89 ± 17,90	62,16 ± 8,64	0,000	
VKİ	kg/m ²	38,63 ± 6,56	21,92 ± 3,63	0,000	
Bel çevresi	cm	114,37 ± 13,22	76,26 ± 8,97	0,000	
Kalça çevresi	cm	118,06 ± 13,54	91,33 ± 6,77	0,000	
Vücut yağ oranı	kg/%	47,33 ± 2,08	24,80 ± 9,04	0,002	
Vücut yağ değeri kg/%	E4	15	24,2%	0	0,0%
	High	8	12,9%	7	16,3%
	Low	0	0,0%	4	9,3%
	Normal	0	0,0%	30	69,8%
	Too High	39	62,9%	2	4,7%

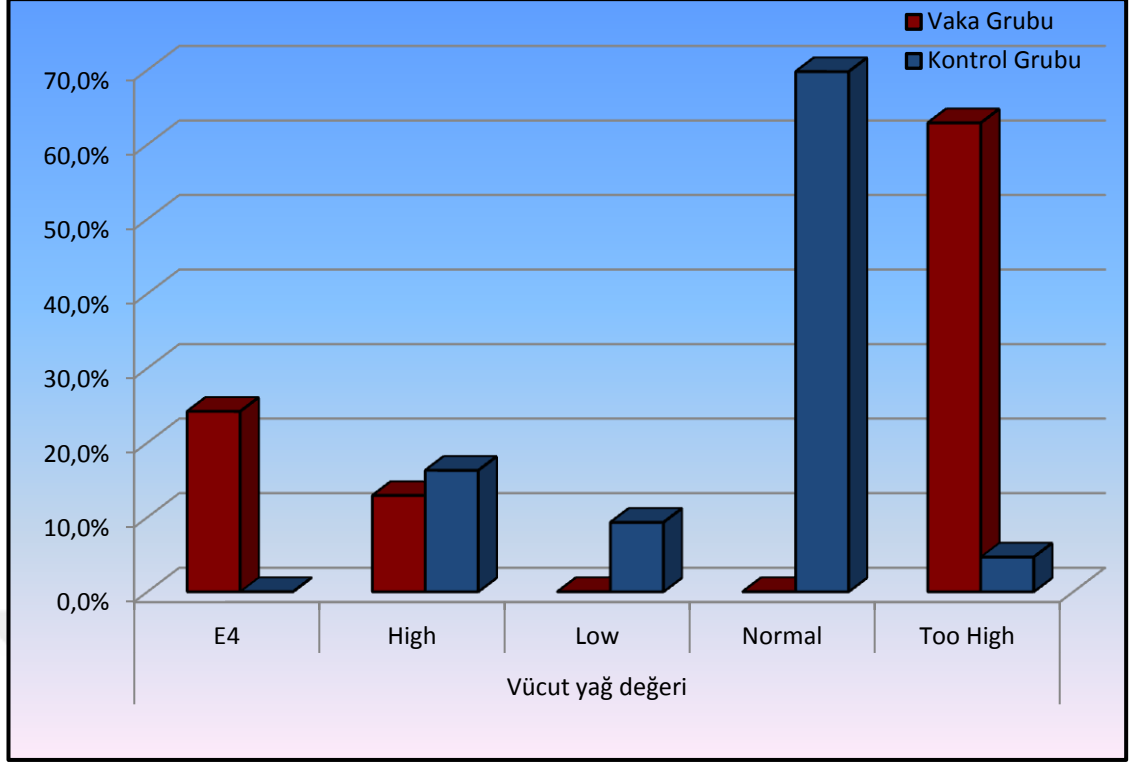
Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test



Şekil:4.2. Vaka ve Kontrol grubunda vücut ölçümlerinin karşılaştırılması



Şekil:4.3. Vaka ve Kontrol grubunda VKİ ve Vücut yağ oranlarının karşılaştırılması



Şekil:4.4. Vücut yağ değerlerinin ayrıntılı olarak gösterilmesi

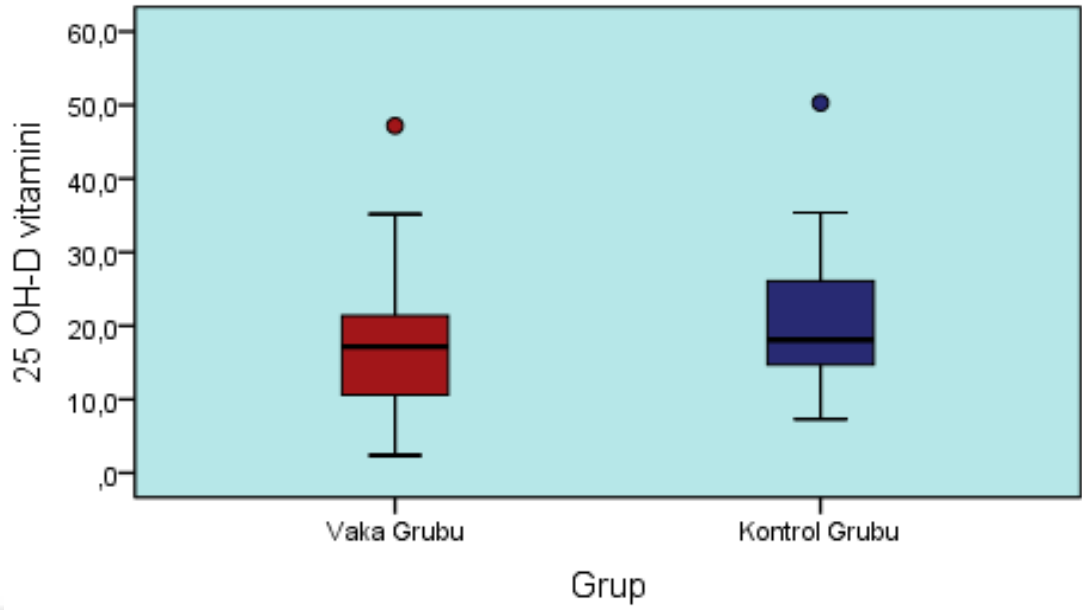
B. ÇALIŞMA GRUPLARININ 25-(OH) VİTAMİN-D ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Vaka grubunda hastaların 25 OH–D vitamini kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda 25(OH) Vitamin-D ortalaması $17 \pm 8,62$ ng/ml iken kontrol grubunda $20,76 \pm 8,27$ ng/ml saptandı (Tablo 4.3).

Tablo:4.3 Vaka ve Kontrol grubunda 25(OH) Vitamin-D ortalamalarının karşılaştırılması

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.		Ort.±s.s.		
25 OH-D vitamini ng/ml	$17,00 \pm 8,62$		$20,76 \pm 8,27$		0,028

Bağımsız örneklem t test



Şekil:4.5. Vaka ve Kontrol grubunda 25(OH) Vitamin-D ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo:4.4. Çalışma gruplarının 25(OH)-Vitamin-D Eksikliği ve Yetmezliği Oranları

VİTAMİN-D düzeyi (ng/ml)	VAKA	KONTROL
<20	39(%62,9)	24(%55,8)
20-30	19(%30,6)	14(%32,5)
>30	4(%6,4)	5(%11,6)
TOPLAM %	100	100

Çalışmaya alınan 105 hastanın 63'ünde 25(OH) Vitamin-D düzeyi eksik olarak saptandı(%60). Bu oran vaka grubunda %62,9(39/62),kontrol grubunda %55,8(24/43) olarak saptandı. Tüm çalışma popülasyonunda Vitamin-D yeterliliği %8,5 olarak saptandı. Bu oran vaka grubunda %6,4(4/62),kontrol grubunda %11,6(5/43) olarak saptandı.

C. ÇALIŞMA GRUPLARININ BİYOKİMYASAL VERİLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo:4.5. Vaka ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Ortalama Değerleri Ve İstatistiksel Karşılaştırılması

		Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Fosfor	mg/dl	3,82 ± 4,57	3,53 ± 0,47	0,677
Albumin	g/dl	4,18 ± 0,36	4,61 ± 0,60	0,000
ALP	u/l	76,85 ± 19,06	65,16 ± 18,21	0,002
PTH	pg/ml	61,28 ± 46,70	42,65 ± 13,13	0,012
Glukoz	mg/dl	110,74 ± 56,71	82,86 ± 6,66	0,002
AST	u/l	23,19 ± 10,26	20,21 ± 3,62	0,070
ALT	u/l	27,11 ± 18,68	15,91 ± 6,84	0,000
Kreatinin	mg/dl	0,83 ± 0,20	0,82 ± 0,14	0,668
Üre	mg/dl	29,65 ± 13,38	24,09 ± 6,38	0,013
Ürikasit	mg/gl	6,35 ± 7,79	4,02 ± 0,96	0,054
İnsülin		24,56 ± 48,91	5,96 ± 3,35	0,015
HbA1c	%	6,67 ± 1,87	5,29 ± 0,39	0,000
24 Saat İdrar CA	mg/24h	161,77 ± 117,46	159,70 ± 67,05	0,917
Kalsiyum	mg/dl	9,15 ± 0,41	9,19 ± 0,41	0,673

Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test

Vaka grubunda hastaların albumin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda hastaların ALP, PTH, glukoz, ALT, Üre, İnsülin, HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda hastaların fosfor, AST, kreatinin, ürikasit,kalsiyum ve 24 saat idrar Ca değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.5)

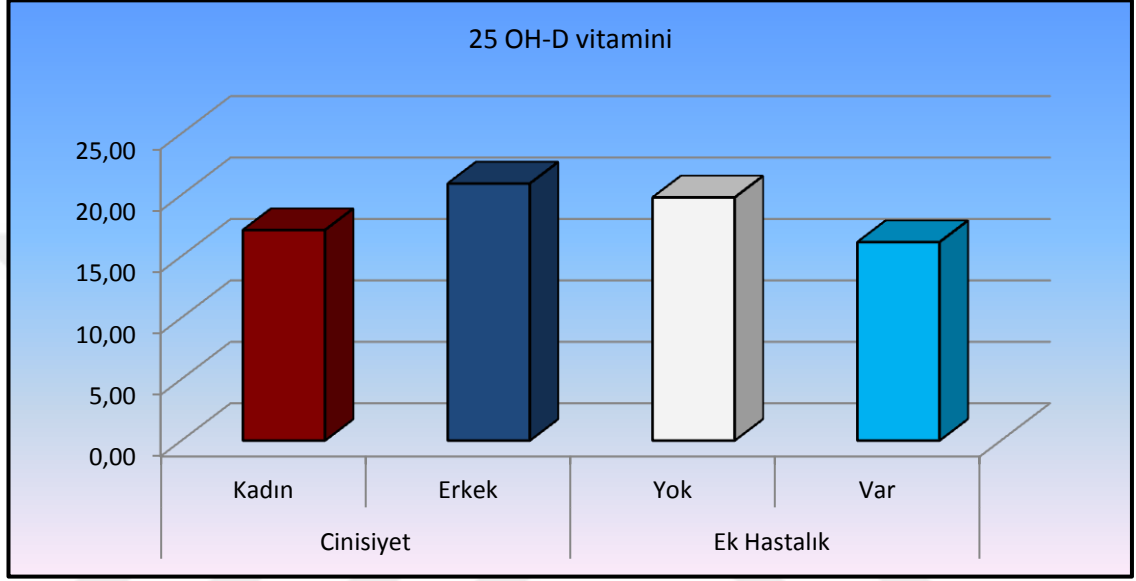
D. TÜM ÇALIŞMA GRUPLARINDA CİNSİYET AÇISINDAN 25(OH) VİTAMİN-D KARŞILAŞTIRILMASI

Kadın hastalarda 25 OH-D vitamin değeri erkek hastalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Kadınlarda 25(OH) Vitamin-D ortalaması $17,13 \pm 7,94$ ng/ml iken erkeklerde $20,94 \pm 9,34$ ng/ml dir(Tablo 4.6).

Tablo:4.6. Cinsiyet Açısından 25(OH) Vitamin-D Ortalamaları

		Kadın	Erkek	p
		Ort.±s.s.	Ort.±SS	
25 OH-D vitamini	ng/ml	17,13 ± 7,94	20,92 ± 9,34	0,029

Bağımsız örneklem t test



Şekil:4.6. Cinsiyet ve Ek hastalık açısından 25(OH) Vitamin-D karşılaştırılması

E. ÇALIŞMA GRUPLARINDA EK HASTALIK AÇISINDAN 25(OH) VİTAMİN-D ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Ek hastalığı olanlarda 25 OH-D vitamin değeri ek hastalık olmayan hastalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Ek hastalık öyküsü olan hastalarda 25(OH) Vitamin-D ortalaması $19,78 \pm 8,41$ ng/ml iken ek hastalık öyküsü olmayanlarda 25(OH) Vitamin-D ortalaması $16,15 \pm 8,68$ ng/ml saptandı (Tablo 4.7).

Tablo:4.7. Ek Hastalık Açısından 25(OH) Vitamin-D Ortalamaları

		Ek Hastalık Yok	Ek Hastalık Var	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
25 OH-D vitamini	ng/ml	19,78 ± 8,41	16,15 ± 8,68	0,040

Bağımsız örneklem t test

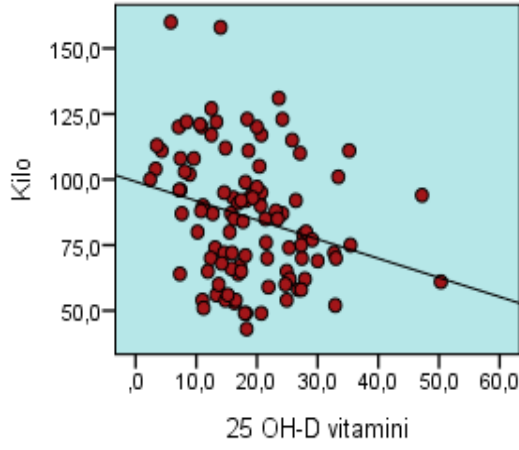
F. TÜM POPÜLASYONDA ÇALIŞILAN PARAMETRELERİN KORELASYONLARININ BİRARADA GÖSTERİLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

25-OH-D vitamin değeri ile kilo, bel çevresi, VKİ, ALP değeri arasında anlamlı negatif korelasyon ($p < 0,05$) mevcuttu. 25-OH-D vitamin değeri ile yaş, boy, vücut yağ oranı, kalça çevresi, fosfor, albumin, PTH, glukoz, AST, ALT, kreatinin, üre, ürikasit, HbA1c, 24 saat idrar Ca, kalsiyum,24 saat idrar Ca değeri arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu. (Tablo 4.8)

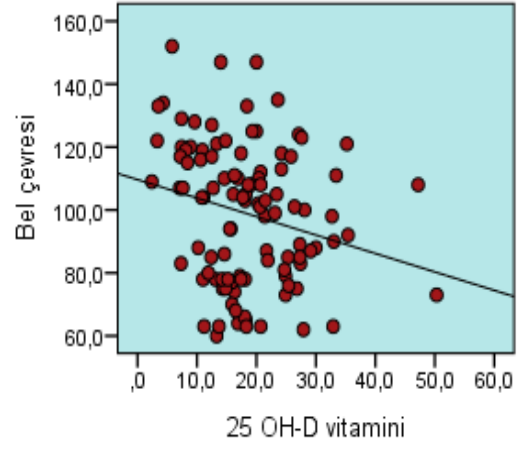
Tablo:4.8. Tüm popülasyonda Çalışılan Parametrelerin Korelasyonlarının Birarada Gösterilmesi Ve Değerlendirilmesi

		Yaş(yıl)	Boy(cm)	Kilo(kg)	Bel çevresi (cm)	VKİ (kg/m ²)	Vücut yağ oranı (kg/%)	Kalça çevresi(cm)
25 OH-D vitamini(ng/ml)	r	-0,123	0,027	-0,258	-0,229	-0,257	-0,100	-0,164
	p	0,212	0,784	0,008	0,019	0,008	0,745	0,094
		Fosfor (mg/dl)	Albumin (g/dl)	ALP(u/l)	PTH (pg/dl)	Glukoz (mg/dl)	AST(u/l)	ALT(u/l)
25 OH-D vitamini(ng/ml)	r	-0,174	0,053	-0,232	-0,158	0,073	-0,087	-0,058
	p	0,076	0,590	0,017	0,107	0,459	0,378	0,560
		Kreatinin(mg/dl)	ÜRE (mg/dl)	Ürikasit (mg/dl)	İnsülin	HBA1C (%)	24 Saat idrar CA (mg/24h)	Kalsiyum (mg/dl)
25 OH-D vitamini(ng/ml)	r	0,026	-0,154	-0,039	-0,178	-0,021	0,187	-0,035
	p	0,790	0,118	0,695	0,069	0,829	0,057	0,720

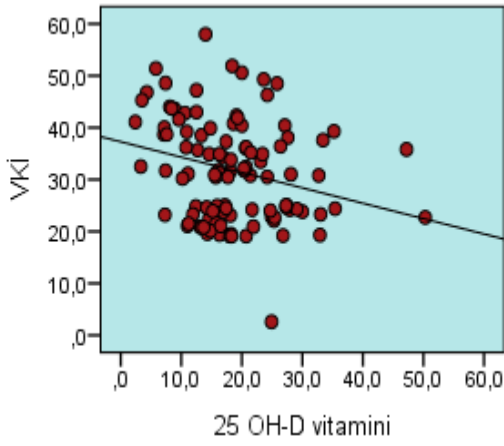
Pearson / Spearman korelasyon



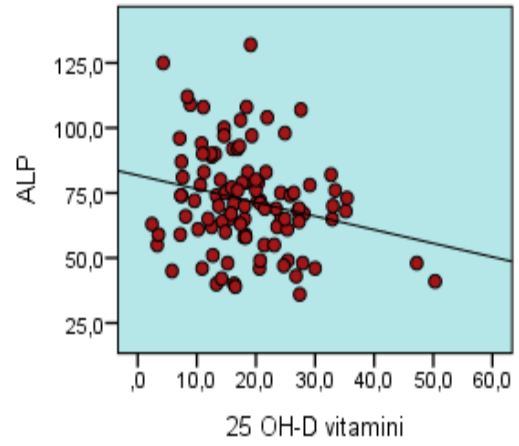
Şekil: 4.7a



Şekil:4.7b



Şekil:4.7c



Şekil:7.4d

Şekil:4.7. Tüm popülasyonda çalışılan parametrelerin korelasyonlarının şekil üzerinde gösterilmesi

Tablo:4.9. Tüm Çalışma popülasyonunda vücut kitle indeksine göre 25(OH) Vitamin-D Ortalamalarının Karşılaştırılması

Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	Vitamin-D Ortalaması(ng/ml)	P Değeri
18,5-25 (n=43)	20,76±8,27	0,008
30-35 (n=22)	17,6±6,55	
35-40 (n=16)	19,9±11,26	
40 ve üstü (n=24)	13,4±7,56	

Tablo:4.10. Serum 25(OH) Vitamin-D Sınıflandırılmasına Göre VKİ Gruplarının Karşılaştırılması

VKİ (kg/m ²)	Vitamin-D Düzeyi ng/ml		
	<20	20-30	>30
18,5-25 (n=43)	24 (%55,8)	15 (%34,8)	4 (%9,3)
30-34,9 (n=22)	13 (%59)	8 (%36,4)	1 (%4,5)
35-39,9 (n=16)	8 (%50)	5 (%31,3)	3 (%18,7)
40 ve üstü (n=24)	18 (%75)	6 (%25)	0 (%0)

G. ALKALEN FOSFATAZ İLE 25(OH) VİTAMİN-D ARASINDAKİ İLİŞKİ

Alkaleen fosfataz ile 25(OH) Vitamin-D arasında pearson korelasyon testi ile analiz yapıldığında negatif ilişki bulundu, ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (r:-0,232) (P:0,017).

V. TARTIŞMA

Obezite toplumsal sağlığı etkileyen ve tüm dünyada giderek daha yaygın hale gelen bir hastalıktır. Özellikle teknolojinin gelişmesi ve insan yaşamının hareket sarf edici eylemlere daha az gereksinim duyucu hale gelmesi, beslenme alışkanlıklarında Batı tipi ‘‘fast food’’ yemek kültürüne geçilmesi bu epideminin yaygınlaşmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte ortaya çıkan komplikasyonlar en sık ölüm nedenleri olarak liste başında yerini almaktadır. Hiç kuşkusuz ki bilim dünyası obezitenin yaygınlaşmasını önlemeye seyirci kalmamıştır. Bu klinik duruma neden olabilecek bir çok etken ve mekanizma araştırılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda ortaya çıkan müspet verilere göre obezitede yeni tedavi ajanlarının kullanılması söz konusu olmaktadır ve olacaktır. Sadece tedavi açısından yaklaşım değil obeziteden koruyucu etkenlerin de aığaıkarılması önemlidir.

Vitamin D geçmişte sadece kas iskelet hastalıkları, mineralmetabolizması için önemli bir vitamin olarak bilinirken, günümüzde Vitamin D’nin birçok hastalık patogenezinde rol oynadığı ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda bugün ki literatürde daha çok destek bulmaya başlayan obez kişilerde Vitamin D’nin düşük olması da araştırılması gereken bir ipucudur. Bunun yeni birçok çalışma ile desteklenmesi ya da bu durumun nedenleri hakkında yeni moleküler yolakların ve mekanizmaların ortaya çıkarılması söz konusu olabilir. Bununla birlikte yüz yılın hastalığı denilen ve akabinde önemli bir mortalite nedeni olan obezitenin en sık ve en ölümcül komplikasyonu olan metabolik sendromun bileşenlerinde de Vitamin D ile ilişkinin birçok çalışmada bulunması ve hatta gerek tip 1 ve gerek tip 2 diyabet hastalığı ile ilişkilerin ortaya çıkması Vitamin D’nin daha çok araştırılması gereken bir hormon

olduğunu ve ileride bugünkü kullanım endikasyonlarından çok daha geniş endikasyonlara sahip bir ilaç olabileceğini ya da obezite, metabolik sendrom ve diyabet oluşumunu engelleme açısından koruyucu yaşam tarzının güneşlenme, daha çok balık ve süt ürünleri tüketme tarzında yeni bir boyuta bürüneceğinin işaret fişekleri olabilir. Bu bağlamda biz de çalışmamızda obez hastalarda Vitamin D düzeyi ve Vitamin-D düzeyi ile VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, kilo ve vücut yağ oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza ait tüm popülasyonda Vitamin-D eksikliğinin son derece yaygın olduğu ortaya çıktı. Çalışmaya alınan 105 hastanın 63'ünde 25(OH)-Vitamin-D düzeyi eksik olarak saptandı(%60). Bu oran vaka grubunda %62,9, kontrol grubunda %55,8 olarak saptandı. Bu oranın yüksek olması çalışmaya alınan hastaların Kasım 2012-Mayıs 2013 ayları arasında İstanbul'un mevsim olarak en soğuk dönemlerinde olmasına bağlanabilir. Tabi ki Vitamin-D düzeyini sadece ışığı değil çevresel ve kişisel birçok etken belirler. Bunların başında İstanbul halkının sanayinin gelişmiş olması sebebiyle çalışma ortamlarının kapalı ofis ortamı ve fabrika olması, balık ve süt gibi D vitamininden zengin besinleri daha az tüketmesi gibi nedenler öne sürülebilir. 2001 yılında Devlet Planlama Teşkilatı'nın yayınladığı Ulusal Gıda Ve Beslenme Stratejisi Çalışma Grubu Raporu'nda İstanbul ilinin bulunduğu Marmara Bölgesinde sebze tüketimi toplam gıda tüketiminin %21'ini oluştururken balık tüketimi %1'i, gibi küçük bir rakamı oluşturmaktadır. Süt ve süt ürünleri tüketiminin ise (%13) olarak saptandığı bildirilmektedir. Dolayısıyla Vitamin-D'nin zengin olduğu balık ve süt ürünleri tüketimi toplam diyetin %14'ünü oluşturmaktadır (<http://ekutup.dpt.org.tr>). Coğrafi ve iklim özellikleri göz ardı etmek amacıyla yapılan bir incelemede Batı ülkelerinde Türk kökenli göçmenler arasında yapılan araştırmada bu kişilerde 25 (OH) Vitamin D eksikliğinin son derece yüksek olduğunu ortaya koyulmuştur. Bunun nedeni bu grupta obezitenin yüksek olması, kapalı giyinme, güneş ışığına maruziyetin azlığı ve esmer tenli olmak olarak açıklanmıştır(75). Türk kadınında kapalı giyimle ilgili olarak yapılan çalışmalarda özellikle kolları örtecek biçimde giyinen kadınlarda 25 (OH) Vitamin D düşüklüğünün belirgin olduğu saptanmıştır (76).

Çalışmamızda erkek bireylerde kadınlara göre 25(OH) Vitamin-D düzeyi ortalamaları daha yüksek bulundu(erkek ort: 20,92±9,34 ng/dl, kadınlarda

ort:17,13±7,94 ng/dl p:0,029). Çalışma grupları yaş ortalaması açısından farklılık göstermeyip, cinsiyet açısından benzer dağılıma sahipti.

Çalışmamızda 25(OH) Vitamin-D düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki saptandı(p:0,008 r:-0,257). Vücut kitle indeksi ile 25(OH) Vitamin-D düzeyi arasındaki negatif ilişki daha önce birçok çalışmada ortaya konmuştur(77-81). Ortaya çıkan bu durum için birçok açıklama öne sürülmektedir. Bunlar obez kişilerin daha az hareketli olmaları ve daha az dışarı çıktıkları için daha az UV ışığa maruz kalmaları,daha az vitamin D içeren besin tüketmeleri,vitamin-D 'nin yağ dokusuna dağılımının olması ve böbrekte 1- α hidroksilaz enziminin etkinliğinin artması şeklinde sıralanabilir. UV ışığa maruziyetin obezitede 25 (OH) Vitamin D oluşumuna etkisini araştıran bir çalışmada UV maruziyet sonrasında deride aynı miktarda 7 dehidrokolestrol oluşmuş olmasına rağmen plazmada 25 (OH) vitamin D miktarında obez grupta daha az artış meydana gelmiştir. Bu da obez bireylerde D vitaminin deriden dolaşıma geçişinde bir defekt oluştuğunu düşündürmektedir (82).

Son yıllarda obezitede hem 25(OH) Vitamin D, hem de 1,25(OH) Vitamin D'nin düşük olduğunu gösteren büyük çaplı çalışmaların artarak devam etmesine rağmen bundan otuz yıl öncesinde durum pek böyle değildi. 1982-1988 yılları arasında yapılan dört çalışmada obezlerde artmış 1,25 (OH)₂ Vitamin D'nin lipogenezisi teşvik ettiği ve negatif feedback ile 25 (OH) Vitamin D oluşumunu engellediği öne sürülmüştür (46,83,84,85). Ancak bu dört çalışmanın örneklem sayısı çok düşüktür (on-onaltı arasında); ayrıca bu çalışmalarda kullanılan Vitamin D ölçüm tekniği (protein binding assay) daha az duyarlı ve günümüzde kullanılmayan bir yöntemdir.

Bizim çalışmamızda kullanılan ölçüm tekniği (HPLC) güncel ve sensitif bir yöntemdir. Bu çalışmalara göz atacak olursak; Bell tarafından 1985 yılında yapılan çalışmada 12 kişilik örneklem serisinde 25(OH) Vitamin D düşük bulunmuş bu düşüklük artmış 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin yüksek olmasına bağlanmıştır (46). 1982 yılında Sorensen ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada yine 25 (OH) Vitamin D düşük bulunmuş, 1,25(OH)₂ Vitamin D ise yüksek bulunmuştur (85). Bu çalışmalarda ileri sürülen bir başka görüş de artmış 1,25 (OH)₂ Vitamin D'nin 25 (OH) Vitamin D oluşumunu baskıladığı ve bu nedenden dolayı obez hastalarda 25 (OH) Vitamin D'nin düşük olduğudur. Halbuki 302 kişiden oluşan 2004 yılında

yapılan bir çalışmada hem 25 (OH) Vitamin D hem de 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi RİA yöntemi ile değerlendirilmiş; her ikisi de obez hastalarda düşük olarak bulunmuştur(47). Dolayısıyla obezitede artmış 1,25 (OH)₂ Vitamin D' nin düşük 25 (OH) Vitamin D'ye sebep olduğu olası bir mekanizma olarak ileri sürülmektedir. 25 (OH) Vitamin D'nin düşük olması parathormon düzeyini arttırarak 1,25 (OH)₂ Vitamin D artışına yol açar. Ancak bu çalışmada PTH düzeyleri yüksek bulunmakla birlikte 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada intact PTH düzeyi ölçülmüştür. Konradsen ve ark. tarafından yapılan 2186 kişiden oluşan 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada yine VKİ ile hem 25 (OH) Vitamin D hem de 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi arasında negatif ilişki bulunmuştur (48). Bu çalışmada VKİ 39.9 kg/m²'nin üzerinde olanların 25 (OH) Vitamin D ortalaması VKİ 25 kg/m²'nin altında olanlara göre % 24 oranında daha düşük iken, bizim çalışmamızda bu oran %35,5 olarak saptanmıştır (Tablo 18). 2009 yılı Eylül ayında yayınlanan 517 Hispanik ve 439 Afrika kökenli Amerikan vatandaşı üzerinde yapılan 5 yıllık çok merkezli bir çalışmada başlangıç 25(OH) Vitamin D ve 1,25 (OH) Vitamin D düzeyi ölçülmüş ve 5 yıl sonrası bu ölçümler tekrarlanmıştır.

Başlangıçtaki her iki hormon düzeyi de VKİ indeksi ile negatif ilişkili olmasına rağmen beş yıllık adipozite değişimi ile ilişkili bulunamamıştır (86). Obez olmayanlarda da Vitamin D'nin etkileri merak edilmiş ve non obez 180 kadın ve 201 erkek Lübnanlı üniversite öğrencisi üzerinde çalışma yapılmıştır. Vakalar normal vücut ağırlığında olmasına rağmen 25 (OH) Vitamin D; VKİ ile negatif ilişkili bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda VKİ'yi normal olan grupta VKİ ile 25 (OH) Vitamin-D arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Kilo kaybı ile 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan çalışmada 200 fazla kilolu hastaya 12 ay boyunca Vitamin D tedavisi verilmiş; plasebo grubu ile arasında kilo kaybı açısından fark olmamıştır. Ancak Vitamin D verilen grupta PTH düzeyinde daha belirgin düşme gözlenmiştir (88).

Bizim çalışmamızda 25 (OH) Vitamin D ile PTH düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır(p:0,107 r:-0,158). Ayrıca bizim çalışmamızda kilo ile 25(OH) Vitamin-D arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı(p:0,008 r:-0,258). Kilo kaybının Vitamin D ile ilişkisini araştıran bir başka çalışmada 63 fazla kilolu ya da obez hastada 15 haftalık zayıflama programında kalsiyum ve vitamin D takviyesi

yapılanlarda kilo kaybında plaseboya göre önemli bir değişiklik olmamıştır; ancak daha öncesinde çok az kalsiyum tüketimi olan hastalara (<600 mg/gün) kalsiyum ve vitamin D takviyesi daha belirgin kilo kaybına neden olmuştur.

Burada kilo kaybına neden olarak iştah mekanizmasında yağ tüketme isteğinin azalması gösterilmiştir. Dolayısıyla Vitamin D ve kalsiyum takviyesinin yağ tüketme iştahı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (90).

Vitamin-D eksikliğinin %69,2 olarak saptandığı 3262 kişilik bir olgu serisi (91) ile karşılaştırıldığında çalışmamızda Vitamin-D eksikliği tüm vakalar toplamı için %60, obez grupta %62,9, kontrol grubunda %55,8 olarak saptandı. Vücut kitle indeksi 40 kg/m²'nin üzerinde olanlarda 25 (OH) Vitamin-D düzeyi ortalaması 13,4±7,56 ng/ml saptanmıştır. Bu grup için 25 (OH) Vitamin-D eksikliği %75 olarak tespit edildi. Vücut kitle indeksi 25 kg/m² altında olanlara göre 25 (OH) Vitamin D düzeyi %35,5 daha düşük saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p=0.001). Vücut kitle indeksi 30-35 kg/m² olanlara göre 25 (OH) Vitamin-D düzeyi %24 daha düşük saptandı. VKİ 35-40 kg/m² arasında olanlara göre 25 (OH) Vitamin D düzeyi %33 daha düşük bulundu. Aynı zamanda çalışmamızda VKİ 40 kg/m² üzerinde olanlarda Vitamin D yetmezliği veya eksikliği % 100 olarak saptandı.

Vücut yağ oranı ile D-Vitamini arasındaki ilişkinin incelendiği 248 obez hastanın olduğu çalışmada D-Vitamini düşüklüğü ile vücut yağ kitlesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(91).

Bizim çalışmamızda biyoelektrik impedans yöntemiyle ölçtüğümüz vücut yağ oranı vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti(p<0,05). Fakat tüm popülasyonda vücut yağ oranı ile D-Vitamini arasında anlamlı korelasyon saptanmadı(p>0,745 r:-0,100).

Vaka grubunda 15 hastanın vücut yağ oranı ölçülemeyecek değerde yüksek,39 hastanın çok yüksek ve 8 hastanın yüksek olarak saptandı. Vaka grubunda vücut yağ oranı normal hasta sayısı 0 olarak saptandı. Kontrol grubunda 30 hastanın vücut yağ oranı normal,4 hastanın düşük,7 hastanın yüksek ve 2 hastanın çok yüksek olarak saptandı. Tüm popülasyonda vücut yağ oranı ile D-Vitamini arasında anlamlı korelasyon saptanmadı(p>0,745 r:-0,100).

Bel çevresi ile 25(OH) Vitamin-D düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği 528 metabolik sendromlu obez hastanın verilerinde bel çevresi ile 25(OH) Vitamin-D arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır(p:0,001). Aynı zamanda bel çevresi ile 25(OH) Vitamin-D arasında obeziteden bağımsız olarak negatif anlamlı ilişki saptanmıştır(92). Başka 102 metabolik sendromu olan obez 18 yaş ile meonapoz öncesi kadınlarda yapılan çalışmada Vitamin-D eksikliği olan grupta bel çevresi daha yüksek saptanmıştır(p:0,0001)(93). Bizim çalışmamızda bel çevresi vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı(p:0,05).Tüm popülasyonda bakıldığında 25(OH) Vitamin-D ile bel çevresi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı(p:0,019 r:-0,229).

2013 yılında Türkiye klinikleri Endokrinoloji Dergisinde yayınlanan yayında 101 DM'lu ve 60 kontrol hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalarda kontrollere göre düşük 25(OH) Vitamin-D,belirgin olarak yüksek HbA1c,bel çevresi ve kalça çevresi saptanmıştır(p<0,01). Bu çalışmada 25(OH) Vitamin-D HbA1c ile yapılan korelasyon analizinde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır(p:0,05 r:-0,21)(94). Bizim çalışmamızda 25(OH) Vitamin-D ile kalça çevresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı(p:0,094 r:-0,164).

2012 yılında Ahmet Keskin'in 50 DM'lu hastada yaptığı bir çalışmada Vitamin D düzeyleri ile HbA1c ilişkisine bakıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(p=0.141).(95). Bizim çalışmamızda ek hastalık öyküsüne bakacak olursak tüm popülasyonda ek hastalığı olanların sayısı 24 idi. Bunların 21'inde DM 16'sında HT mevcuttu. Diyabetik hastalarda D-Vitamini ortalaması 16,3±9,02 iken ek hastalık öyküsü olmayanlarda D-Vitamini ortalaması 19,78±8,41 olarak saptandı. Çalışmamızda HbA1c ile 25(OH) Vitamin-D arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(p:0,829 r:-0,021). Ayrıca çalışmamızda glukoz ile 25(OH) Vitamin-D arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı(p:0,459 r:0,073).

2012 yılında 110 hastada Vitam-D'nin eksikliği ile alkalen fosfataz arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu hastaların %55'inde hafif,%23'ünde orta,%19,1'inde ciddi 25(OH) Vitamin-D eksikliği vardı. Alkalem fosfataz ortalamaları tüm gruplarda normal olarak saptandı. Alkalem fosfataz bu hasta gruplarında en yüksek orta düzeyde Vitamin-D düşüklüğü olan grupta saptandı. Tüm hastalarda yapılan korelasyon analizinde

alkalen fosfataz ile 25(OH) Vitamin-D arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(p:0,593 r:0,05)(96). Bizim çalışmamızda Alkalem fosfataz ile 25(OH) Vitamin-D arasında pearson korelasyon testi ile analiz yapıldığında negatif ilişki bulundu,ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi.(r:-0,232)(P:0,017)

Sonuç olarak 25(OH) Vitamin-D düzeyinin obez hasta grubunda daha düşük bulunması obezitenin Vitamin-D eksikliği patogeneğinde rol aldığını düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla hasta içeren kapsamlı, uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır. Obezitenin engellenmesi, kalori alımının fiziksel ihtiyaca göre belirlenmesi hem Vitamin D eksikliği açısından hem de obezitenin diğer komplikasyonlarının engellenmesi açısından önemlidir.



VI. SONUÇ

1. Çalışmamızda tüm olgularda Vitamin-D düzeyi %63 oranında düşüktür.
2. VKİ yüksek olanlarda D Vitamini normal olanlara oranla düşüktür.
3. VKİ arttıkça Vitamin-D düzeyi düşmektedir.
4. Çalışmamızda VKİ, kilo, ALP, bel çevresi ile 25(OH) Vitamin-D negatif korelasyon vardı.
5. 25(OH) Vitamin-D ile yaş, vücut yağ oranı, HbA1c ve kalça çevresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

VII. KAYNAKLAR

1. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28(7):1769-78.
2. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NUT/NCD/98.
3. Han TS, Lean MEJ. Anthropometric Indices of Obesity and Regional Distribution of Fat Depots. In: P. Björntop eds. *International Textbook Of Obesity*, 1st ed. Sweden: JohnWiley & Sons Ltd, 2001:59.
4. Gruson E, Montaye M, Kee F, et al. Anthropometric assessment of abdominal obesity and coronary heart disease risk: the PRIME study. *Heart*. 2009;28 (Epub ahead of print)
5. Han TS, Lean MEJ. Anthropometric Indices of Obesity and Regional Distribution of Fat Depots. In: P. Björntop eds. *International Textbook Of Obesity*, 1st ed. Sweden: JohnWiley & Sons Ltd, 2001:52.
6. Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
7. Weinberg DH, Sirinathsinghji DJ, Tan CP, et al. Cloning and expression of a novel neuropeptide Y receptor. *J Biol Chem* 1996;271:16435-8.
8. Gerald C, Walker MW, Criscione L, et al. A receptor subtype involved in neuropeptide-Y-induced food intake. *Nature* 1996; 382:168-71.
9. Hakansson M, De Lecea L, Sutcliffe JG, et al. Leptin receptor- and STAT3 - immunoreactivities in Hypocretin/Orexin neurones of the lateral hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1999;11:653-63.
10. Mitch CH, Leander JD, Mendelsohn LG, et al. 4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl) piperidines: opioid antagonists with potent anorectant activity. *J Med Chem* 1993; 36(20):2842-50.
11. Shaw WN. Long-term treatment of obese Zucker rats with LY255582 and other appetite suppressants. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46(3): 653-9.

12. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al, Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;12;410(6830):822-5.
13. Zhenjun T, Ronald F, Chunhui J, et al. Galanin inhibits gut-related vagal neurons in rats. *J Neurophysiol* 2004;91(5):2330-43.
14. Niimi M. The role of anorectic and orexigenic peptides (CART, NPY etc), *Nippon Rinsho* 2001; 59(3):443-8.
15. Meehan TP, Tabeta K, Du X, et al. Point mutations in the melanocortin-4 receptor cause variable obesity in mice. *Mamm Genome* 2006;17(12): 1162-71.
16. Richard D, Rivest R, Naimi N, et al. Expression of corticotropin-releasing factor and its receptors in the brain of lean and obese Zucker rats. *Endocrinology* 1996; 137:4786-95.
17. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones as peripheral anti obesity targets. *Current Drug Targets CNS Neurologic Disorders* 2004; 3(5): 379-88.
18. Obici S. Molecular targets for obesity, therapy in the brain. *Endocrinology*; 2009; 150(6):2512-7.
19. Kozak LP, Anunciado-Koza R. UCP1: its involvement and utility in obesity. *International Journal of Obesity* 2008;32, 32-38.
20. Mond J, Buettner PG, Paxton SJ, et al. Better psychological health is associated with weight stability in women with eating disorders. *Eating Weight Disorders*. 2009; 14(1):13-22.
21. Nicolaou M, Doak CM, van Dam RM, et al. Cultural and social influences on food consumption in dutch residents of Turkish and Moroccan origin: a qualitative study. *J Nutr Educ Behav* 2009 ; 41(4):132-41.
22. Celikel FC, Cumurcu BE, Koc M, et al. Psychologic correlates of eating attitudes in Turkish female college students. *Comprative Psychiatry* 2008;49(2): 188- 94.
23. Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem* 2009;115(2):86-96.
24. Wiesner S, Jordon J. Managing Obesity: General Approach and Lifestyle Intervention. In Williams G, Frühbeck G, eds. *Obesity Science To Practice*, 1st edition. Wiley- Blackwell, 2009:394.

25. Wiesner S, Jordon J. Managing Obesity: General Approach and Lifestyle Intervention. In Williams G, Frühbeck G, eds. Obesity Science To Practice, 1st edition. Wiley- Blackwell, 2009:399.
26. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003; 4(2): 101-14.
27. Wiesner S, Jordon J. Managing Obesity: General Approach and Lifestyle Intervention. In Williams G, Frühbeck G, eds. Obesity Science To Practice, 1st edition. Wiley-Blackwell, 2009:409.
28. Bray G.A, Blackburn G.L, Ferguson J.M. et al., Sibutramine produces doserelated weight loss. *Obes Res* 1999; 7:189-198.
29. Lucas KH, Kaplan-Machlis B. Orlistat--a novel weight loss therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35(3): 314-28.
30. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15.
31. International Diabetes Federation, New diagnostic criteria for metabolic syndrome Access in: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.
32. Ridker PM, Buring JE, Cook NR. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–7.
33. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552–572.
34. Mason P. Vitamin D function and uses. *The Pharmaceutical Journal* 2006; 277: 227- 30.
35. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004; 11(1): 69-74.
36. Sato Y, Kaji M, Metoki N, et al. Does compensatory hyperparathyroidism predispose to ischemic stroke? *Neurology* 2003; 60(4): 626-9.
37. Fujita T. Calcium paradox: consequences of calcium deficiency manifested by a wide variety of diseases. *J Bone Miner Metab* 2000;18(4):234-6.

38. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):888- 94.
39. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353
40. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
41. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
42. Bar D, Gasiel Y. Calcium and calciferol antagonise effect of verapamil in atrial fibrillation. *Br Med J Clin Res Ed* 1981; 16;282(6276):1585–1586.
43. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev* 2008;66(1):40- 6.
44. Rayalam S, Della-Fera MA, Ambati S, et al. Enhanced effects of 1,25(OH)₂D(3) plus genistein on adipogenesis and apoptosis in 3T3-L1 adipocytes. *Obesity* 2008;16(3):539- 46.
45. Blumberg JM, Tzameli I, Astapova I, et al, Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem* 2006;281(16):11205- 13.
46. Bell NH, Epstein S, Greene A, et al. Evidence for alteration of the vitamin Dendocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370–373.
47. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. Serum 1,25-Vit D and Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004,89(3):1196-9.
48. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, et al. 1,25-hydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *European Journal of Nutrition* 2008;47(2):87-91
49. Rodríguez-Rodríguez E, Navia B, López-Sobaler AM, et al. Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity* 2009; 17(4):778-82.
50. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209(4458):823–5.
51. Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984;115:191–7.

52. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgrad Med J* 1994;70(824):440–3.
53. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:258–61.
54. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003;417:77–50.
55. Gregori S, Giarratana N, Smioldo S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;51:1367–74.
56. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128–34.
57. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51–4.
58. Taylor AV, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998;74(872):365–6.
59. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, et al. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 1989;11:141–7.
60. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57:258–61.
61. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, et al. Supplementation with calcium - vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:54–9.
62. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995;47:200–6.

63. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009 ;139(2):329-34.
64. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008 ;57(10):2619-25.
65. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006;92(1):39-48.
66. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Int Med* 1986;105:649–54.
67. Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996;89:579–89.
68. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, et al. 1,25(OH) vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;120(8):687-98.
69. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(8): 404-12.
70. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135(4):319-23.
71. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum* 1999;42(5):854-60.
72. Vieth R. The role of vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Ann Med* 2005; 37: 278– 285.
73. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Staehelin HB, et al. Effect of Vitamin D on Falls. *JAMA* 2004;291(16):1999-2006.
74. Nowak D, Stewart D, Koeffler HP. Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. *Blood* 2009 16; 113(16): 3655-65.
75. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17(8):1133-40.

76. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000 23(3):173-7
77. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, et al, Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endo Metab* 2003; 88:157–161.
78. Jacobo Wortsman, Lois Y Matsuoka, Tai C Chaen et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000 vol. 72no.3 690-693.
79. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F ,et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009;29(9):3713- 20.
80. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endo Metab* 2004 89: 1196–9.
81. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, et al, Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008: 47:87–91.
82. Moan J, Lagunova Z, Lindberg FA, et al. Seasonal variation of 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;13(3-5):217-21.
83. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, et al. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988: 43:199–201.
84. Zamboni G, Soffiati M, Giavarina D, Tato L. Mineral metabolism in obese children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:741–74.
85. Hey H, Stokholm KH, Sorensen OH, et al Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 1982;6:473–479.
86. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD,et al. Association of Plasma Vitamin D Levels with Adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3306-13.
87. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S,et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors,insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population.*Eur J Endocrinol* 2009;160(6):965-71.
88. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89 (5):1321-7.

89. Andersen R, Brot C, Mejbourn H, et al. Vitamin D supplementation does not affect serum lipids and lipoproteins in Pakistani immigrants. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(9):1150-3.
90. Major GC, Alarie FP, Doré J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Br J Nutr* 2009;101(5):659-63.
91. Ernst B. Seasonal Variation in the Deficiency of 25-Hydroxyvitamin D(3) in Mildly to Extremely Obese subjects. *Obes Surg*-2009;19(2):180-3
92. Claudia G, Zhong X. Lu, Dianna J. Magliano, David W. Dunstan, et al. Low serum 25(OH) Vitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years. 2012 vol. 97 (6) 1953-1961
93. Kılıç DC., Tamer G., Arık S., Oğuz A.: Metabolik sendrom 25 Hidroksi Vitamin-D seviyeleri en az 10 ng/ml olan hastalar: 2012 1:437. doi: 10.4172/scientificreports.437
94. Gül G., Ahmet C., Nazlı G.: Relation of Serum 25 Hydroxy Vitamin D3 Levels with Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients; *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2013;8(1):16-22
95. Ahmet Keskin: *Ankara Medikal Journal* 12/3:124-125
96. Shaheen S, Noor SS, Barazaki Q.: Serum alkaline phosphatase screening for vitamin D deficiency states. 2012 jul;22(7):424-7 doi.

VIII. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Edip ERKUŞ

1982 Siirt'te doğdum

1990-1997 ; Ümraniye Necati Bey İlköretim okulunda eğitim,

1998-2001 ; Ümraniye Asım ÜLKER lisesinde eğitim,

2002-2008 ; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim,

2008-2009 ; Sancaktepe Kenan Güler sağlık ocağı,Pratisyen hekim,

2009- Halen S.B Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesin İç Hastalıkları
asistanı olarak çalışmaktayım

