



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YAĞ DOKU MİKTARI VE ÜRİNER VİTAMİN D
BAĞLAYAN PROTEİN ATILIMI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Arife CANPOLAT

KAYSERİ-2018



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YAĞ DOKU MİKTARI VE ÜRİNER VİTAMİN D
BAĞLAYAN PROTEİN ATILIMI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Arife CANPOLAT

Danışman

Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN

KAYSERİ-2018

TEŞEKKÜR

Emel Mehmet Tarman Çocuk Kliniğinde uzmanlık eğitimi almamı sağlayan, hekimlik ve kişiliğiyle bana örnek olan çok değer verdiğim Sayın hocam Eğitim görevlisi Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN'a;

Eğitimime ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan Emel Mehmet Tarman Çocuk Kliniği uzman doktorlarına, tez çalışmasındaki biyokimyasal analizleri yapan Sayın Doç. Dr. Çiğdem KARAKÜKÇÜ'ye;

Tezimin her aşamasında bana sabırla yardımcı olan, emeğini esigemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çok kıymetli Sayın Uzm. Dr. Durmuş DOĞAN'a, teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm başasistan ve asistan doktorlara ve çalışma şartlarımızı mümkün olduğunca kolaylaştıran hemşirelerimize, sağlık personeline ve klinik sekreterlerine teşekkürü borç bilirim.

Eğitimimin her aşamasında bana destek olan, nöbetlerde sevgi ve şefkatle canım oğlum ve kızıma bakan eşime, bu günlere gelmemi sağlayan çok değerli annem ve babama teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Arife CANPOLAT

Kayseri-2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMA LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D Vitamini	3
2.1.1. D vitamini Sentez ve Metabolizması	3
2.1.2. D Vitamininin Regülasyonu.....	4
2.1.3. D vitamini Etkileri.....	5
2.1.3.1. Vitamin D’nin Kalsiyum Metabolizmasıyla İlişkisiz Dokulardaki Rolü .	5
2.1.3.2. D Vitaminin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri.....	6
2.1.4. Vitamin D Bağlayıcı Protein Görevleri ve Metabolizması	7
2.1.5. Vitamin D Bağlayıcı Protein Varyantları.....	9
2.1.6. D Vitamini Eksikliği	10
2.1.7. D Vitamini Eksikliği Nedenleri.....	11
2.1.8. D vitamini gereksinimi.....	13
2.2. Obezite	13
2.2.1. Obezite Tanımı.....	13
2.2.2. Obezitenin Sıklığı ve Önemi	14
2.2.3. Obezite Sınıflandırması.....	15
2.2.3.1. Basit Obezite (Eksojen Obezite).....	15
2.2.3.2. Sekonder Obezite.....	15
2.2.4. Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri	16
2.2.4.1. Genetik	16

2.2.4.2. Yaş	16
2.2.4.3. Cinsiyet	17
2.2.4.4. Beslenme Alışkanlıkları	17
2.2.4.5. İntrauterin etkiler	18
2.2.4.6. Fiziksel Aktivite	19
2.2.4.7. Sosyokültürel durum	19
2.2.4.8. Psikolojik Etkiler	19
2.2.4.9. İlaçlar	20
2.2.5. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri	20
2.2.5.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü	20
2.2.5.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü	21
2.2.5.2.1. Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA)	21
2.2.5.2.2. Çevre Ölçümleri	21
2.2.5.2.3. Cilt Kıvrım Kalınlıkları	22
2.2.5.2.4. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), “Body Mass Index” (BMI), “Quetelet İndeks”	22
2.2.6. Obezitenin Komplikasyonları	22
2.2.7. Obezite Tedavisi	24
2.3. D vitamini ve Obezite	24
2.3.1. D Vitaminin Obezite üzerine etkileri	24
2.3.2. D Vitaminin İnsülin direnci üzerine etkileri	25
3. HASTALAR VE METOD	27
3.1. Çalışma Yöntemi	27
3.2. Biyoimpedans Ölçümü	29
3.3. İstatistiksel Yöntem	29
4. BULGULAR	30
4.1. Antropometrik Değerlendirme Sonuçları	30
4.2. Toplam 25OHD ve Vitamin D ile İlişkili Parametrelerin Gruplar Arasında Değerlendirme Sonuçları	31

4.3. Vitamin D Yetersizliği Üzerine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	32
4.4. 25OHD ve Vitamin D İlişkili Parametrelerin Yağ Doku Tanımlayıcıları ile Korelasyonu	34
4.5. Vitamin D ve İlişkili Parametrelerin Kendi Aralarındaki Korelasyonların Değerlendirilme Sonuçları	35
4.6. D Vitamin Yetersizliği Üzerine Ü-VDBP/Cr ve Diğer Olası Faktörlerin Etkilerinin Araştırılması	38
4.7. Ü-VDBP/Cr'ne etki eden faktörlerin belirlenmesi	38
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR.....	50

KISALTMA LİSTESİ

1,25OHD	: 1,25 dihidroksivitamin D3
25OHD	: 25 hidroksivitamin D
AEC	: Amerikan Çocuk Endokrin Birliği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BCM	: Body composition manager
BFT	: Böbrek fonksiyon testleri
CRP	: C reaktif protein
DEXA	: Dual-enerji x-ray absorbsiyometri
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FGF23	: Fibroblast Growth Factor 23
FTI	: Yağ doku indeksi
IGF-1	: İnsulin like growth factor-1
IL-6	: Interlökin 6
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LTİ	: Yağsız doku indeksi
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması
PTH	: Parathormon
TAdiyastolik	: Diastolik kan basıncı
TAsistolik	: Sistolik kan basıncı
TBW	: Total Vücut Suyu
TFT	: Troid fonksiyon testleri
UV	: Ultraviyole
Ü-VDBP	: Üriner vitamin D bağlayıcı protein

Ü-VDBP/Cr	: Üriner vitamin D bağlayıcı proteinin kreatinine oranı
VDBP	: Vitamin D bağlayıcı protein
VDR	: Vitamin D reseptörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Sık rastlanan DVBP varyantları ve özellikleri.....	9
Tablo 2.	D vitamini eksikliğinin nedenleri	12
Tablo 3.	Obezitenin komplikasyonları.....	23
Tablo 4.	Çalışma gruplarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 5.	Çalışma gruplarında Vitamin D ve Vitamin D ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması.....	32
Tablo 6.	Toplam 25OHD <20 ng/ml ve ≥20 ng/ml olan olgu sayılarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 7.	Vitamin D yeterlilik gruplarının antropometrik ve biyokimyasal karşılaştırılması.....	33
Tablo 8.	Vitamin D yeterlilik gruplarının Vitamin D ve Vitamin D ile ilişkili parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 9.	25OHD ve vitamin D ilişkili parametrelerin yağ doku tanımlayıcıları arasındaki Spearman korelasyon tablosu.....	35
Tablo 10.	Vitamin D, vitamin D ilişkili parametrelerin kendi içlerinde korelasyonu.....	36
Tablo 11.	D vitamin yetersizliği üzerine Ü-VDBP/Cr ve diğer olası faktörlerin etkilerinin araştırılmasında tekli ve çoklu lojistik regresyon analiz sonuçları.....	38
Tablo 12.	Ü-VDBP/Cr'ne etki eden faktörlerin tekli ve çoklu doğrusal regresyon analizleri ile saptanması.....	39
Tablo 13.	“Ü-VDBP/Cr ile microalb/Cr arasındaki regresyon modeli özeti	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Aktif D vitamininin endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları	6
Şekil 2.	Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı	30
Şekil 3.	Çalışma grubunun serum vitamin D seviyelerinin dağılım grafiği.	32
Şekil 4.	D Vitamini Parametrelerinin Saçılım Grafikleri.....	37
Şekil 5.	Mikroalb/Cr ile Ü-VDBP/Cr arasındaki ilişkinin saçılım grafiği ile gösterilmesi.....	40



YAĞ DOKUSU MİKTARI VE ÜRİNER VİTAMİN D BAĞLAYAN PROTEİN ATILIMI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Obezite ve obezite ilişkili komorbid durumlar günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. D vitamini eksikliğinin obezitede normal popülasyondan daha sık görüldüğü ya da vücut kitle indeksi (VKİ) ile negatif bir korelasyon gösterdiği bir çok çalışma ile saptanmıştır. Bu duruma neden olan mekanizmalar ise bu ilişkinin varlığı kadar net değildir. Günümüzde obezitede vitamin D yetersizliğinin mekanizmasını açıklamaya çalışan birçok hipotez vardır. Bu hipotezlerden farklı olarak bu çalışmada obez olgularda idrarla vitamin D bağlayan protein (VDBP) atılımının vitamin D ve vitamin D ile ilişkili serum fraksiyonlarına etkisi araştırılmıştır.

Hastalar ve Metotlar: Çalışma 60 adolesan kız ve erkek olgu ile Mart-Nisan 2017 tarihinde gerçekleştirildi. Antropometrik ölçümleri ile birlikte glukoz, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon (PTH), 25-Hidroksivitamin D (25OHD), total kolesterol, insülin için sabah açlık kan örnekleri alındı. VKİ %95 persentil üzerinde olan olgular obez olarak değerlendirildi. Ayrıca serum vitamin D bağlayan protein (VDBP) düzeyleri çalışıldı. Serbest 25OHD ve biyoavaible 25OHD düzeyleri matematiksel olarak uygun formüller ile hesaplandı. Sabah ikinci idrarları toplanarak idrar VDBP düzeyleri ve mikroalbumin çalışıldı. Yağ doku miktarı hesaplamaları biyoimpedans yöntemi ile yapıldı. Yağ dokusu tanımlayıcıları olarak VKİ, VKİ persentil, bel-kalça oranı, yağ doku indeksi kullanıldı.

Bulgular: Obez grupta kontrol grubuna göre yağ dokusu tanımlayıcıları, total kolesterol, insülin ve HOMA-IR anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Serum VDBP, PTH, toplam 25OHD, serbest ve biyoavaible 25OHD düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadı. Ancak idrarda VDBP atılımı ve mikroalbumin/kreatinin oranı obez grupta daha düşük saptandı. Ayrıca idrar VDBP atılımı ile yağ doku tanımlayıcıları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu. İdrar VDBP/kreatinin ile mikroalbumin/kreatinin arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Çoklu regresyon analizinde idrar VDBP üzerinde etkili bağımsız risk faktörü olarak yalnızca

mikroalbümin/kreatinin oranı bulunmuştur. İdrar VDBP düzeylerinin gerek vitamin D düzeyleri gerekse serum VDBP ile ilişkili olmadığı görüldü. Vitamin D eksikliği olan olgularda serbest ve biyoavaible 25OHD düzeyleri de anlamlı düşüktü. Bununla birlikte serum kalsiyum ve PTH değerlerinin etkilenmediği görüldü. Genel olarak vitamin D yetersizliğinin çalışma grubunda yaygın bir sorun olduğu tespit edildi. Bununla birlikte biyoavaible 25OHD/toplam 25OHD oranlarının literatürde belirtilen değerlerden daha yüksek, VDBP değerlerinin ise daha düşüktü.

Sonuç: Çalışmamız idrar VDBP atılımının diyabeti olmayan obez olgularda incelendiği ve serum vitamin D, serum VDBP ile ilişkilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. İdrar VDBP'nin vitamin D metabolizması üzerine etkisi görülmemiştir. Obez grubunda daha düşük idrar VDBP düzeyleri saptanmış olup, tübüler hasar gelişmemiş olgularda megalin/cubulin ekspresyonlarının da değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adolesan, mikroalbümin, obezite, vitamin D bağlayan protein, 25 hidroksivitamin D

EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN AMOUNT OF FAT TISSUE AND URINARY VITAMIN D-BINDING PROTEIN EXCRETION

ABSTRACT

Objective: Obesity and obesity-related comorbidities are an important public health issue today. In many studies, it has been found that vitamin D deficiency is more common in obesity than normal population and that it is negatively correlated with body mass index (BMI). However, mechanism underlying this finding isn't as clear as relationship itself. Currently, there are various hypotheses which attempt to explain mechanism of vitamin D deficiency in obesity. Unlike these hypotheses, we investigated effects of urinary vitamin D-binding protein (VDBP) excretion on vitamin D and vitamin D fractions in serum.

Patients and methods: This study was conducted on 60 adolescent girls and boy between March, 2017 and April, 2017. Together with anthropometric measurements, blood samples were drawn at morning after overnight fasting in order to study glucose, calcium, phosphor, alkaline phosphatase, parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25OHD), total cholesterol and insulin. Subjects with a BMI greater than 95 percentile were evaluated as obese. In addition, serum VDBP levels were studies. Free 25OHD and bioavailable 25OHD levels were calculated by using appropriate mathematic formulas. Urine samples were obtained from second voiding at morning and urinary VDBP and micro-albumin levels were studies. Amount of fat tissue was estimated by using bioimpedance method. BMI, BMI percentile, waist-hip ratio and fat tissue index were used as fat tissue surrogates.

Results: Fat tissue surrogates, total cholesterol, insulin and HOMA-IR levels were found to be significantly higher in obese group when compared to control group. No significant difference was found in serum VDBP, PTH, total 25OHD and free and bioavailable 25OHD levels between groups. However, urinary VDBP excretion and micro-albumin: creatinine ratio was found to be lower in obese group. In addition, a negative correlation was detected between urinary VDBP excretion and fat tissue

surrogates. A positive correlation was observed between urinary VDBP/creatinine and micro-albumin/creatinine. In multiple regression analysis, only micro-albumin/creatinine ratio was identified as independent risk factor that affected urinary VDBP. It was found that urinary VDBP level had no correlation with either serum vitamin D or VDBP levels. Free and bioavailable 25OHD levels were significantly lower in patients with vitamin D deficiency. However, it was seen that there was no effect on serum calcium and PTH levels. In general, it was found that vitamin D insufficiency is a common problem in study population. However, bioavailable 25OHD/total 25OHD ratios were higher while VDBP levels were lower than those in literature.

Conclusions: This is the first study which investigated urinary VDBP excretion and its relationship with serum vitamin D and VDBP in obese cases. No significant effect of urinary VDBP on vitamin D metabolism was observed. Lower urinary VDBP levels were detected in obese group. Thus, further comprehensive studies investigating megalin/cubilin expression in cases without tubular injury.

Keywords: Adolescent, micro-albumin, obesity, vitamin D binding protein, 25-hydroxyvitamin D,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı obezite prevalansı tüm gelişmiş düzeydeki toplumlarda hızlı bir artış göstermektedir. Günümüzde obezite dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (1). Çoğu çalışma obez olguların vitamin D eksikliği açısından ciddi risk oluşturduğunu gösterir (2). Ayrıca metabolik sendrom, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi gibi obezitenin ko-morbid durumlarının düşük vitamin D ile ilişkileri popüler araştırma konularıdır (3,4).

Obez olgularda vitamin D (25OHD) düzeylerinin obez olmayan olgulara göre düşük olduğu bilinmekle birlikte bu farklılığın mekanizması net değildir. Obezite ve 25OHD ilişkisini açıklamaya çalışan bir çok hipotez vardır. Günümüzde en kabul gören hipotez 25OHD'nin yağ dokusunda dağılması nedeniyle düşük olmasıdır (5). Ancak bu hipotezleri kanıtlayabilecek güçlü çalışmalar yoktur.

Toplam 25OHD'nin %85-90 kadarı karaciğerden sentezlenen Vitamin D bağlayan protein (VDBP)'ne bağlı taşınmaktadır. Geri kalan kısım albümine bağlı olarak taşınmakta ve az bir kısmı (<%1 kadarı) serbest 25OHD olarak serumda bulunmaktadır. VDBP oldukça lipofilik olan 25OHD'nin serumda yarı ömrünü uzatmakta, periferik dokulara ulaşmasını sağlamakta ve vitamin D için rezarvuvar (depo) görevi üstlenmektedir. 25OHD ve VDBP kompleksi glomeruler filtrata geçer ve burada proksimal tübül hücrelerinin apikal bölgesinde yer alan megalin/cubulin reseptörleri aracılığı ile hücre içine alınır. Tübül hücrelerinde ise geri emilen 25OHD'den 1-25 OHD (aktif vitamin D) oluşturulmaktadır. Serum VDBP düzeyinde değişiklik doğal olarak serum 25OHD düzeyini etkilemektedir (6). Düşük 25OHD her zaman düşük VDBP ile doğru korelasyon gösterir.

Serum VDBP obezite ilişkisini değerlendiren çalışmalar, obez adolönlarda VDBP düzeyinin obez olmayan adolönlara göre düşük olduğunu göstermektedir (7). VDBP ve insülin arasında inverse ilişki vardır. VDBP'nin obez olgularda düşük olma nedeni ile ilgili öngörüler; insülini direnci/yüksekliğinin karaciğerde bu proteinin sentezini azaltmasıdır (7,8). Bu çalışmalarda bu sentezden sorumlu gen ekspresyonunu değerlendiren bir çalışma yoktur.

Diyabetik nefropatinin VDBP ilişkisini değerlendiren iki çalışma, insulin yüksekliği yada direncinin idrar ile VDBP atılımını artırdığını göstermiştir. Üriner VDBP atılımının diyabetik nefropatini erken bir göstergesi olabileceğini belirtmektedirler (9,10). Obez ratlarda yapılan başka bir çalışmada da idrar VDBP düzeyinin obez olmayan ratlara göre yüksek bulunmuştur. Burada çalışmacılar obez ratlarda saptadıkları düşük vitamin D düzeyinin idrarla atılımı artan ve böylece serum düzeyi düşük VDBP'den kaynaklanabileceğini göstermişlerdir (11).

Fosfor, magnezyum, kalsiyum gibi elektrolitler ve albümin gibi bazı proteinlerin serum değerlerinde düşüklük saptandığında öncelikli bakılan parametrelerden biri renal atılım/geri emilimdir. Örneğin hipofosfatemik rikets olgularında idrar fosfor atılımı etiyolojiye yönelik önemli bir yol göstericidir. Benzer şekilde hipoalbuminemi durumunda idrarda albümin atılım miktarı tanısaldır. İdrar VDBP miktarlarının incelenmesi, obez olgulardaki 25OHVitD düşüklüğünün sebebine yönelik, bize değerli bilgiler verebilir.

Obezite ve 25OHD arasında özellikle ko-morbid durumlarla ilişkisi, günümüzde önemini korumaktadır. Son yıllarda diyabet olgularında idrar VDBP düzeylerinin diyabetik nefropatinin bir erken belirteci olabileceğine yönelik çalışmalar dikkat çekicidir. Buradan yola çıkarak ileride metabolik sendroma aday adolosan olgularda, idrar VDBP düzeylerinin değerlendirilmesi, obez hastaların takibinde renal komplikasyonlar açısından bize yol gösterici olabilir. Elde edilecek sonuçlar obezitede gözlenen düşük 25OHD'nin nedenine yönelik yeni bilgiler sunabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir.

Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonlar ile benzerdir. D vitamini vücutta birçok sistem üzerinde etkilerinin olması nedeniyle insanlar için en önemli vitaminlerden biridir. D vitamini kemik metabolizması ve kalsiyum-fosfor dengesinde kritik role sahiptir. Ayrıca kemik iliği, kas, kalp, immün sistem, sinir sistemi ve magnezyum metabolizması üzerinde de etkilidir. D vitamininin kalsiyum, fosfor, kemik metabolizmasının yanı sıra birçok kanser tipinin, obezitenin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (12).

2.1.1. D vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamininin vücuttaki en büyük sentez kaynağı, deridir (13,14). Pro-vitamin D3 (7 dehidrokolesterol), 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışınlarının etkisiyle 15 dakika gibi kısa bir sürede, epidermiste fotolitik, non-enzimatik bir tepkimeyle previtamin D3'e dönüşür. Previtamin D3'ten ise ısı ve membran bağımlı mekanizmalarla daha yavaş bir şekilde D3 vitamini oluşur (15, 16,17). Uzun süre UV ışığa maruz kalma durumunda ise previtamin D3, organizmayı D vitamini toksisitesinden korumak için biyolojik olarak aktif olmayan lumisterol ve takisterol gibi fotoliz yan ürünlerine dönüşür (13,15).

D vitamini, az miktarda diyet kaynaklı da alınabilir. Somon balığı, ton balığı, sardalya, yumurta sarısı, maydanoz, brokoli, süt gibi besinler D vitamini yönünden zengindir (19).

D vitaminin hedef dokular üzerindeki etkisini biyolojik olarak aktif formuna dönüştürülerek göstermektedir (20).

D vitamini metabolitleri kanda albümine yapısal olarak benzeyen ve 25OHD (25 hidroksikolekalsiferol=kalsidiol), 24,25(OH)₂D ve 1,25OHD'ye (1,25-dihidroksikolekalsiferol=kalsitriol) karşı yüksek afinite gösteren “Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP)” ile karaciğere taşınır (21). Burada bir sitokrom p450 enzimi olan 25-hidroksilazlarla (CYP2R1, CYP2D11, CYP2D5) C-25 bölgesinden hidroksilasyonu gerçekleştirilerek 25OHD oluşur. 25OHD' nin yarı ömrü 2-3 haftadır. 25OHD, VDBP ile böbreğe taşınır ve vitamin D'nin kanda bulunan majör formunu oluşturmaktadır. Böbrekte renal proksimal tübülde 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile C-1 bölgesinden hidroksilasyonu ile hormonal aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃'e (1,25OHD₃) dönüşür. 1,25OHD₃ 'nin yarı ömrü 6-8 saattir. 1-alfa hidroksilaz, 1,25OHD₃ sentezindeki hız kısıtlayıcı enzimdir, renal 1-alfa hidroksilaz PTH ve fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) ile kontrol edilir. 1,25OHD metaboliti, 25OHD'den 100–500 kez daha aktiftir. 25OHD dolaşımdaki esas formdur, inaktiftir ve plazma miktarı 1,25OHD vitamininin yaklaşık 1000 katıdır (22).

Serumdaki yarı ömrünün 21 gün olması nedeniyle, yarı ömrü 6-8 saat olan ve düzeyi pek çok endokrin durumdan etkilenen 1,25OHD'ye göre serum D vitamini düzeyini en iyi yansıtan parametre 25OHD'dir. 1,25OHD vitamini etkisini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleusta bulunan retioik asit bağlantılı vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir.

VDR'ler Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda (barsak, kemik, böbrek), normal dokularda (beyin, prostat, akciğer, kolon, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde) ve kanser hücrelerinde bulunur. Bu nedenle D vitamini organizmada neredeyse tüm sistemler üzerinde etki gösterir (20,23).

2.1.2. D Vitamininin Regülasyonu

D vitamini regülasyonu, sitokrom p450 enzimleri, Ca, P, PTH ve Mg düzeyleri ile ilişkilidir. PTH, Ca ve P; D vitamini sentezinde böbrekte 1- α hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörlerdir. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi, renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken; hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan FGF-23 ve aktif D vitamininin kendisi ise 1- α

hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine inhibitör etki yapmaktadır (13,24).

Fazla miktardaki 1,25OHD vitamini, 24-hidroksilaz (CYP24R) salınımını arttırmakta ve 1,25OHD vitamini inaktif forma çevrilip safraya atılmaktadır(23).

Hem 1,25OHD'ün, hem de 25OHD'in PTH'yı doğrudan baskılama özelliği vardır. 1,25OHD, PTH sentez ve proliferasyonunu inhibe eder ve paratiroid bezinde proliferasyonu önler (17). Ayrıca yüksek D vitaminine bağlı yüksek Ca seviyesi de PTH'yı baskılar (25). Vitamin D eksikliği ve serum iyonize Ca düşüklüğü, PTH seviyesinin artmasına neden olur. PTH, tübüllerden Ca emilimini artırırken renal P reabsorbsiyonunu düşürür ve idrarla P kaybına neden olur (24, 25). Azalmış Ca ve P seviyeleri kemik mineralizasyonunda azalma ile sonuçlanır.

2.1.3. D vitamini Etkileri

2.1.3.1. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizmasıyla İlişkisiz Dokulardaki Rolü

Uzun süre vitamin D'nin en önemli rolünün kalsiyum metabolizmasını düzenlemek olduğu kabul ediliyordu. 1979'da yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan ve intravenöz olarak 3H-1,25(OH)₂D₃ enjekte edilmiş sıçanlardan alınan doku örneklerinde yapılan otoradyografik analizlerde, 3H-1,25(OH)₂D₃'ün nükleusta yerleştiği, gonadlar, timus, pankreas, hipofiz, mide, meme ve deri gibi kalsiyum metabolizması ile ilişkili olmayan birçok dokuda gözlemlenmiştir. Buna ek olarak VDR aktivitesi kültüre edilmiş kalp kası hücreleri, iskelet miyoblastları, dolaşımdaki monositler ve aktivite olmuş T ve B lenfositlerinin yanı sıra göğüs, melanom ve osteokarsinom gibi bazı tümör hücrelerinde saptanmıştır (33,34).

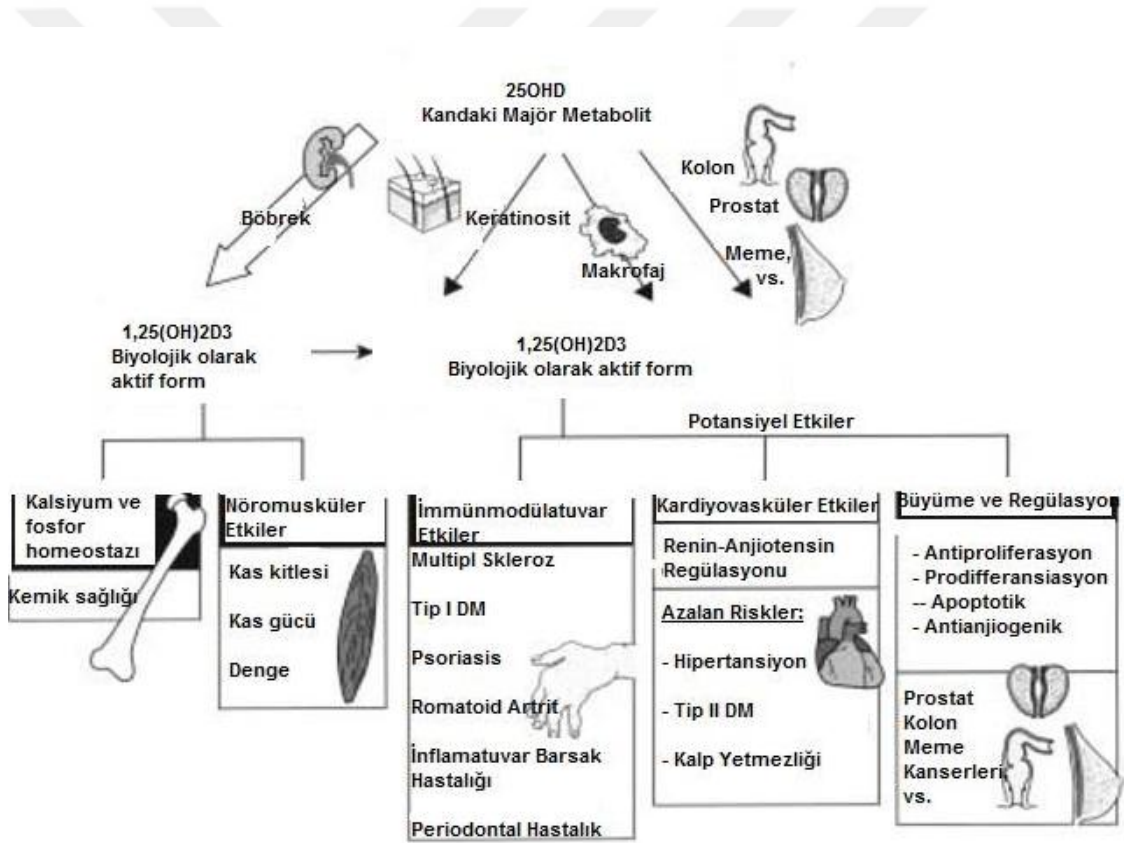
Vitamin D'nin glukoz homeostazında aldığı görev ile ilgili olarak, insanlarda ve hayvanlarda vitamin D eksikliğinin, yetersiz insülin salgılanmasına neden olduğu ve vitamin D replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (26).

1981 yılında yapılan çalışmada, vitamin D'nin çeşitli insan lösemi hücre soylarında klonal proliferasyonu inhibe ettiği, normal ve lösemik myeloid öncülerin daha olgun ve daha az agresif fenotiplere farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir. Vitamin D, apoptozu

da düzenleyerek hücre çoğalmasında etkin bir rol oynar. Bu bize vitamin D'nin hücre çoğalmasının düzenlenmesinde görev aldığını göstermektedir (27).

Son epidemiyolojik çalışmalar muhtemelen vitamin D'nin antiinflamatuvar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle düşük vitamin D seviyelerini kanserler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirilmektedir (14,28,29).

Bütün çalışmaların bir meta-analizinde ortalama 528 IU/gün dozunda vitamin D alımıyla 5,7 yılın üzerinde bütün mortalite nedenleri riskinde % 7 azalma olduğu gösterilmiştir (30).



Şekil 1. Aktif D vitamininin endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları (31)

2.1.3.2. D Vitaminin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

D vitamininin başlıca görevi serum kalsiyum düzeyini belirli seviyede tutmaktır. Bunuda duodenumdan Ca Emilimini artırarak, böbrekten kalsiyum atılımını azaltarak

ve kemik rezorbsiyonunu arttırarak yapar. Bunun dışında ileumdan fosfor Emilimini arttırır. D vitamininin olmadığı durumlarda diyetle alınan kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilir. D vitamini kalsiyumun Emilimini %30-40, fosforun Emilimini de %80'e varan oranda arttırmaktadır (32).

Parathormon ve 1,25OHD kan kalsiyum dengesinde direkt rol alır. D vitamini negatif feedback mekanizma ile PTH salınımını azaltır. 1,25OHD hücresel proliferasyonu ve anjiogenezi inhibe edip, diferansiasyonu uyarmaktadır (43). 1,25OHD vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. 1,25OHD ve PTH osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptör aktivatör nukleer faktör-Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır (33).

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

2.1.4. Vitamin D Bağlayıcı Protein Görevleri ve Metabolizması

Vitamin D bağlayıcı protein polimorfik, tek zincirli 58 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Dolaşımda 25OHD'nin yaklaşık %85-90'ı VDBP'ye, %10'u albumine bağlı bulunmaktadır, %1'den azı da serbest formdadır (34). Serbest hormon hipotezine göre biyolojik olarak aktif olan ise serbest durumdaki D vitaminidir. VDBP, D vitamini için rezerv görevi görür ve yarı ömrünü uzatır. VDR'ne bağlanarak etki gösteren formu 1,25OHD olduğu halde daha stabil olması sebebiyle vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25OHD düzeyleri ölçülmektedir. VDBP ve albumin düzeylerinin serum 25OHD düzeyini etkilediği ilk olarak Bikle ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (35).

Sağlıklı bireylerin serumlarında VDBP 300-600 mcg/ml konsantrasyonunda bulunur. Vitamin D eksikliğinin düzeltilmesiyle düzeyi değişmez, yaşa bağlı değişiklik

gösterilmemiştir. Yapılan çalışmalarda kandaki düzeyinin sabah saatlerinde düşüş ve gün içinde hızlı bir yükselme ile karakterize diurnal ritm gösterdiği gözlenmiştir (36).

VDBP polimorfizmleri etnik veya genetik özellikler VDBP düzeyini etkiler. Ayrıca oral kontraseptif kullanımının (pozitif etkiler), vücut kitle indeksinin, lipid parametrelerinin (pozitif etkiler) VDBP düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir (37,38).

Amerika’da yapılan bir çalışmada siyah ırkta 25OHD düzeyleri beyaz ırka göre daha düşük bulunmasına rağmen VDBP düzeyleri kullanılarak hesaplanan biyoaktif D vitamin düzeyleri beyaz ırk ile benzer bulunmuştur (39). VDBP, 25OHD için rezervuar görevi görmek ve yarı ömrünü uzatmaktadır ve böbrekte megalin sayesinde reabsorbsiyonunda görev alır. 25OHD ve VDBP’nin proksimal renal tübülenden absorbe edilebilmesi için megalin reseptörü gereklidir. Proksimal tübül hücrelerinde 25OHD, 1-alfa hidroksilaz ile 1,25OHD formuna dönüşür (40).

Yakın zamanda, biyoaktif vitamin D düzeyini ölçen ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi geliştirilmiştir fakat pratikte kullanılır halde değildir (41), serbest ve biyoaktif D vitamin düzeyini belirlemede VDBP ve albumin bağlanma katsayılarına dayanan matematiksel methodlar ile yapılan ölçümlerin direk ölçümler ile iyi korelasyon gösterdiği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (35). Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hesaplanan serbest D vitamin düzeyinin serum parathormon seviyeleri ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (42). Yine nefrotik sendromlu hasta grubunda yapılan kesitsel bir çalışmada serbest ve biyoaktif D’nin total 25OHD’ye göre kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (43). ABD’de 49 sağlıklı kişide yapılan KMY ile total ve biyoaktif D vitamini ilişkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kemik metabolizmasını değerlendirmede biyoaktif D düzeylerinin daha iyi bir gösterge olduğu ve VDBP’nin 25OHD ve KMY ilişkisini etkilediği sonucuna ulaşılmıştır (44). Bu çalışmadan yola çıkarak yapılan 304 sağlıklı bireyin serum 25OHD, biyoaktif ve serbest 25OHD, PTH seviyelerinin kantitatif bilgisayarlı tomografi sonuçları ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada ise biyoaktif 25OHD’nin daha iyi bir gösterge olduğuna dair anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (45).

Serbest 25OHD düzeyinin, toplam 25OHD, serum albümin ve VDBP kullanılarak hesaplanabildiği matematik formülü;

$$\text{Hesaplanan Serbest 25OHD} = \frac{\text{Toplam 25OHD}}{1 + (6 \times 10^5 \times [\text{Albümin}]) + (7 \times 10^8 \times [\text{VDBP}])}$$

2.1.5. Vitamin D Bağlayıcı Protein Varyantları

D vitamini bağlayıcı proteinin 120'den fazla varyantı olduğu bilinmekle birlikte, elektroforetik migrasyon paternine göre üç esas fenotipik alel tanımlanmıştır (46,47). Bu fenotipik varyantların hem serum konsantrasyonları hem de 25OHD'e afiniteleri farklıdır. GC1F (GC1Fast), serumda en düşük oranda bulunmasına rağmen, 25OHD'e en yüksek afiniteyi gösterir. GC1S (GC1Slow) ise serumda en yüksek oranda bulunur fakat 25OHD'e afinitesi orta derecededir. GC2, serumda orta derecede bulunur ve 25OHD'e afinitesi en düşük olan formdur (46-48). Tablo 1'de VDBP'nin varyantları ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Sık rastlanan DVBP varyantları ve özellikleri

Fenotip	VDBP seviyesi	25OHD afinitesi
GC1F	En düşük	En yüksek
GC1S	En yüksek	Orta
GC2	Orta	En düşük

Bazı fizyolojik ve patolojik faktörler (ırk, DVBP fenotipi, yaş, cinsiyet, hamilelik, östrojen oranı, karaciğer ve böbrek hastalıkları, diyabet, kanser, primer hiperparatiroidizm vb.), DVBP'nin 25OHD üzerindeki etkisinin değişmesine yol açabilir. Siyahiler ve Asya ırkından olanlar, GC1F'yi daha çok taşıırken beyazlarda GC1S daha fazla bulunur. Hamilelerde ve oral kontraseptif kullananlarda VDBP artmış, obezlerde azalmıştır. Karaciğer hastalıklarında üretimdeki azalma, böbrek hastalıklarında kayıptaki artış, Tip-1 DM'ta D vitamini yolaklarının etkilenmesiyle VDBP seviyeleri düşer (48). Akut inflamasyon durumlarında VDBP seviyesi düşük saptanır.

VDBP'den yoksun farelerde yapılan çalışmada bu fareler sağlıklı ve fertildir, bu da göstermektedir ki normal gelişim için VDBP zorunlu değildir fakat vitamin D'ye bağlanma, C5a ilişkili kemotaksis, makrofaj aktivasyonu gibi fonksiyonları sebebiyle çevresel değişikliklere inflamatuvar ve immün modulator yanıtta gereklidir. İmmünolojik açıdan nötrofil kemotaksisini direkt olarak pozitif bir şekilde kontrol eder, ayrıca endojen kemotaksis inhibitörlerini nötralize ederek ikili rol oynar. VDBP osteoklastik aktiviteyi uyararak kemik döngüsünde de rol oynamaktadır. Septik şok, hepatik nekroz, respiratuvar distress sendrom gibi durumlarda ölü hücrelerden G-aktin ve F-aktin salınımı olmaktadır ve bu durum disemine intravasküler koagülasyon ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. DBP bu prokoagulan faktörlerin damar içinde temizlenmesinde rol almaktadır. Birçok çalışma aktin temizleme sisteminin ciddi sepsis, karaciğer yetmezliği, solunum yetmezliği durumlarındaki önemini göstermektedir (47).

2.1.6. D Vitamini Eksikliği

Hipokalsemi, hipofosfatem, çocuklarda rikets ve osteomalazi ve yetişkinlerde osteomalazi ile karakterize aşikâr vitamin D eksikliği artık birçok gelişmiş ülkede görülmemektedir. Fakat osteoporoz ve artmış düşme ve kırık riski ile karakterize subklinik vitamin D eksikliği sık görülmektedir. Bu sebeple vitamin D eksikliğini tanı ve tedavisi kas iskelet sisteminin sağlığı ve immün sistem, kardiyovasküler sistem gibi iskelet dışı etkileri açısından önemlidir.

Çocuklarda Amerikan Çocuk Endokrin Birliği'nin (AEC) 2011 yılında klinik pratik bir rehber yayınlamışlardır. Bu rehberde göre; serum 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml olması "eksiklik", 21-29 ng/ml arasında olması ise "yetersizlik" olarak belirlenmiştir. Serum 25OHD düzeyinin 150 ng/mL'nin üzeri olmasına vitamin D intoksikasyonu denir. A, E, C ve D vitamini eksikliği açısından risk altında olan grupları ve bu gruplarda D vitamini replasman dozlarını belirlemiştir. Süt çocukları, 50-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri erişkinler, emziren anneler ve gebe kadınlar, obez çocuk ve erişkinler, antikonvülzan, glukokortikoid, antifungal ilaç kullananlar ve AIDS tedavisi görenler risk gruplarını oluşturmaktadır. Bu rehberde obez bireylere kendi yaş grubunun günlük D vitamini ihtiyacının 2-3 katı D vitamin replasmanı yapılması önerilmektedir (32). Ülkemizde Çocuk Endokrin Diyabet Derneği Vitamin D yetersizliği için kesim değerini <20ng/ml, eksiklik için ise <15 ng/ml olarak önermektedir.

D vitamininin iki ana kaynağı diyet ve ultraviyole ışınların etkisi ile kutanöz sentezlenmedir. Diyet ile yetersiz alım ya da emilim eksikliği ve yetersiz güneş ışığına maruziyet D vitamini eksikliğine sebep olur (16). D vitamini eksikliği durumunda PTH düzeylerinde yükselme olur ve PTH da renal 1 alfa hidroksilaz enzimini indükleyerek 25OHD'den 1,25OHD yapımını arttırabilir ve bu durum düşük D vitamini durumlarında 1,25OHD'ün normal düzeyde saptanmasına neden olabilmektedir. PTH değeri D vitamini eksikliğini değerlendirmede önemli bir parametredir. Ayrıca 25OHD'nin dolaşımdaki yarı ömrü 2-3 hafta iken 1,25OHD'ün yarı ömrü 4 saattir, bu sebeple hastanın vitamin D durumunu yansıtmaz. D vitamini eksikliğini belirlemek için standart olarak 25OHD düzeyleri ölçülmektedir.

Uzun süreli ve ciddi vitamin D eksikliği intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini engeller ve hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidi, buna bağlı olarak fosfatüri ve kemiklerin demineralizasyonuna sebep olur. Uzun süreçte yetişkinlerde halsizlik, kas güçsüzlüğü, yaygın kas ve kemik ağrılarıyla seyreden osteomalazi, çocukluk çağında iskelet yapısında değişikliklerle seyreden rikets hastalığına neden olur. Yapılan çalışmalarda 25OHD düzeyi düşükçe kas gücü ve dengenin bozulması ile birlikte kırık riskinin arttığı tesbit edilmiştir (49).

2.1.7. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemekle beraber riskli kişilerde 25OHD düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Düşük D vitamini düzeyi için etyolojik faktörlere sahip kişiler ile aşağıdaki risk faktörlerine sahip kişilerde D vitamini eksikliği taranmalıdır (50).

- Osteomalazi, raşitizm, osteoporoz hastaları
- Hiperparatiroidi
- Gebelik ve laktasyon sürecinde olanlar
- Düşme öyküsü olanlar
- Non-travmatik kırıkları olanlar
- Yaşlı bakım evinde yaşayanlar
- Günün önemli kısmını kapalı alanlarda geçirenler

Tablo 2. D vitamini eksikliğinin nedenleri (51)

Deride sentezin azalması	• Koyu tenli kişiler • Yaşlılar • Güneşe az maruz kalma • Biyoyararlanımın azalması • Obezite
Malabsorbsiyon	• Çölyak hastalığı • Crohn Hastalığı • Kistikfibrozis • Yağ malabsorbsiyonu
Katabolizmayı arttıran ilaç kullanımı	• Antikonvülzan ilaçlar • Glukokortikoidler
25OHD sentezinin azalması	• Karaciğer yetmezliği
25OHD atılımının artması	• Nefrotik sendrom
1,25OHD sentezinin azalması	• Kronik böbrek yetmezliği • Hiperfosfatemi
Genetik hastalıklar	• D vitamini bağımlı rikets • Otozomal dominant hipofosfatemikrikets • X-bağımlı hipofosfatemikrikets
Tümör	• Bazı Lenfomalar
Granümatöz hastalıklar	• Sarkoidoz • Tüberküloz
Makrofajlarda 1α-hidroksilaz aktivitesinin artışı	• Hipertiroidizm

Türkiye, coğrafi özellikleri sebebiyle güneş ışınlarından yeterli faydalanan bir ülkedir fakat buna rağmen D vitamin eksikliği sık görülmektedir. Avrupa’da yaşayan göçmenler üzerinde yapılmış çalışmaların sonucuna göre, Türklerin D vitamin düzeyi Avrupa’daki yerel halktan daha düşük bulunmuş ve buna sebep olarak giyim alışkanlıkları, güneşe çıkmama, sık doğum ve emzirme, düşük sosyoekonomik durum,

obezite gibi faktörler belirlenmiştir, Türkiye’de yaşayanlar ile karşılaştırıldığında ise yine alt gruplara göre farklılık gösterdiği gözlenmiştir (52).

Türkiye’nin de içinde bulunduğu coğrafi konumda D vitamini yoğun olarak Mayıs kasım ayları arasında sentezlenmektedir ve cildin güneş ışını ile direk teması gereklidir. D vitamini sentezi için ışınların açısı 10:00-15:00 arasında uygun olmaktadır. Pigmentasyon, yaşlanma, güneş koruyucu kremler gibi birçok faktör D vitamini sentezini etkilemektedir.

2.1.8. D vitamini gereksinimi

Yıl boyunca düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalma, her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkin yoldur (20).

Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre bebekler için günlük D vitamini gereksinimi 400 ünedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 19–70 yaş arasında kemik ve kas sağlığı için günlük D vitamini ihtiyacını 600 IU, serum 25(OH)D düzeyini >30 ng/ml tutacak günlük ihtiyacı ise 1500–2000 IU olarak bildirmiştir.

2.2. Obezite

2.2.1. Obezite Tanımı

Obezite, vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan, genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörlerle oluşan ve sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur (53).

Çocuk ve gençlerde dengesiz beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunlarından biri olan obezite; genel olarak enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda, yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Son dönem de çalışmalarda obezite, düşük dereceli kronik inflamatuvar hastalık olarak tanımlanmaktadır.

DSÖ tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (54,55).

Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. DSÖ tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilir (56).

Vücut yağ oranı, yaygın olarak vücut kitle indeksi (VKİ) ile değerlendirilir ve vücut ağırlığı (kg)/boy(m²) formülü ile hesaplanır. İki yaş üzeri çocuklarda VKİ, 85. persentilin üzerinde ise aşırı kilolu, 95. persentilin üzerinde ise obez, 99. persentilin üzerinde ise morbid obez olarak değerlendirilir (57,58).

2.2.2. Obezitenin Sıklığı ve Önemi

Obezite tüm dünyada hızla yaygınlaşan ciddi bir hastalıktır. Yaşam koşulları değiştikçe yeni şartlara uyum sağlama sürecinde çocuklar da bundan etkilenmektedir. Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ülkelerde olmakla birlikte tüm dünya ülkelerinde artmaktadır. Şişmanlık veya tartı fazlalığı çocuk ve ergenlerin %25-30'unu etkileyen önemli bir beslenme probleminin sonucudur (59). Obez olan çocukların erişkin dönemde de kilo fazlalığı nedeniyle gelişen sağlık problemleri ve ölüm oranı normal kilodaki erişkinlere göre daha fazladır. Aynı zamanda ergenlik döneminde de fazla kilolu olan çocukların % 50'sinde erişkin dönemde de bu problemlerinin devam ettiği görülmektedir. Aslında en büyük sıkıntı hem ailelerin hem de hekimlerin obeziteye bir hastalık olarak bakmayıp tedavi protokolüne ciddiyetle yaklaşmamasından kaynaklanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, her yıl 2,8 milyon insanın aşırı kiloluluk ya da obezite ile ilişkili hastalıklar nedeniyle öldüğünü bildirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 verilerinde dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1,6 milyar aşırı kilolu birey bulunduğu belirtilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumunun 2014 yılı verilerine göre ülkemizde obezite oranı %19,9 olup, 2008 yılındaki obezite sıklığına göre %31,1 oranında bir artış olduğunu bildirmektedir (60).

Amerika'da National Health and Nutrition Examination Survey'in (NHANES) 1999-2000 ve 2009-2010 yıllarında yaptığı araştırmaya göre 6-11 yaş grubunda obezitenin 2 kat, 12-17 yaş grubunda ise 3 kat arttığı saptanmıştır. Adolesan dönemde obezite sıklığı

daha hızlı artmaktadır. Obezite prevalansının artışı batı tarzı sedanter yaşam, ayaküstü beslenme ve enerji içeriği fazla besinlerin tüketilmesinin sonucudur.

2010 yılında beş yaş altı fazla kilolu çocuk sayısının 42 milyonun üzerinde olduğu ve bunların 35 milyona yakınının gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı bildirilmiştir (61).

2.2.3. Obezite Sınıflandırması

Obezite vücutta aşırı yağ birikim olarak tanımlanır ve özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir.

1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre
2. Obezitenin başlama yaşına göre
3. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre
 - a. Basit Obezite (Eksojen Obezite)
 - b. Sekonder obezite olarak ikiye ayrılır.

2.2.3.1. Basit Obezite (Eksojen Obezite)

Obez çocukların %99'dan daha büyük bir kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit obezite veya eksojen obezite olarak isimlendirilir. Bu gruptaki çocukların çoğunda herhangi bir başka belirti olmayabilir. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada güçlük ve ekstremitelerde ağrıları mevcut olabilmektedir. İştah genellikle iyidir ancak anormal artmış da değildir. Beslenme öykülerinde çok miktarda şeker, şekerli gıda (işlenmiş karbonhidrat), yağlı gıda ve hazır gıda tükettikleri öğrenilir. Önemli protein kaynağı olan eti de hamburger, sosis veya diğer hazır gıdaların içinde tüketirler (62).

2.2.3.2. Sekonder Obezite

Çocukluk çağı obezitesine neden olan ikincil nedenler %1'den daha az bir grubu oluşturmaktadır ancak obezite tanısı konan hastada altta yatan önemli endokrin veya endokrin dışı neden olup olmadığı dikkatle incelenmeli ve patolojik durumlar mutlaka dışlanmalıdır.

2.2.4. Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri

Obezite için risk faktörlerinin tanımlanması bir halk sağlığı sorunu olan obeziteye karşı önlemlerin alınmasında önemli bir role sahiptir. Rutin sağlık kontrollerinde obezite açısından riskli bireylerin saptanması, değiştirilebilir çevresel faktörlerin kontrol altına alınması obezite gelişimini önleme açısından önemlidir. Diyet ile alınan yüksek karbonhidrat ve yağ içerikli besinler ve artan ayaküstü hazır yiyecek tüketiminin yanı sıra azalmış fiziksel aktivite, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen sürenin artması gibi obezitenin de giderek artışına neden olan değiştirilebilir risk faktörlerinin yanı sıra kişinin genetik, yaş, cinsiyet gibi değiştirilemez özellikleri de risk faktörleri arasında yer almaktadır (63,64).

2.2.4.1. Genetik

Obezite ve genetik etmenler üzerinde yapılan araştırmalarda vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı genler bulunmuştur (ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni). Bunlardan ob geni leptin sentezini düzenleyerek iştah azaltır. Db geni ise leptin bağlanmasını düzenlemektedir (65).

İkizlerde yapılan çalışmalar da obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır. Monozigot ikizlerde VKİ neredeyse benzerdir. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımı ve VKİ'lerinin kendi ebeveynlerine benzediği gösterilmiştir. Her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma ihtimali %80, yalnızca biri obez ise oran %50, ikisi de obez değilse oran %9 olarak bulunmuştur (66).

2.2.4.2. Yaş

Obezite her yaşta görülebilmektedir. Obez yetişkinlerin önemli bir kısmında obezitenin çocukluk hatta süt çocukluğu devresinden itibaren başladığı ileri sürülmektedir. Obezitenin oluşumunda özellikle üç ayrı dönem vurgulanmaktadır. Bu dönemler; doğum öncesi, beş-yedi yaş ve ergenliktir. Vücut yağının düzenlenmesi intrauterin dönemde başlar. İntrauterin dönemin ikinci yarısından itibaren yağ hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle yağ dokusu artar. Araştırma verileri, BKİ'nin yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermektedir. Beş yaşından

itibaren BKİ tekrar artmaya başlamakta ve buna yağlanmanın tekrarlandığı (adipoz rebound) dönem denilmektedir. Bu dönem ergenlik ve yetişkinlikteki obezitede özellikle etkilidir. Beş yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin olduklarında, BKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerlerinin, altı-yedi yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni olarakta erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ hücrelerinin yağ depolamaları öne sürülmüştür (67). Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik evredir. Puberteye girilmesiyle birlikte, kız çocuklarında yağ dokusunda önemli bir değişiklik oluşmazken, erkek çocuklarda vücut yağ oranı azalmakta, kas oranı artış göstermektedir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup, uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin obez kadınların % 30'unun ergenliğin erken evrelerinde de obez olduklarını göstermektedir (68).

2.2.4.3. Cinsiyet

Obezite her iki cinsten de görülmekle birlikte kadınlarda daha sıktır. Kızlarda erken puberte ve erken menarş ile beraber görülmektedir. Ergenlik dönemi günümüzde geçmişe göre daha erken yaşta görülmekte olup bu dolaylı ya da dolaysız olarak toplumun vücut ağırlığının artması ile ilgilidir.

2.2.4.4. Beslenme Alışkanlıkları

Yağ içeriği yüksek besinler yağ dengesi için pozitif etki göstermekte ve yağ depolanmasına neden olmaktadır. Glisemik indeksi yüksek besinler de insülin salınımının artışına neden olur ve böylece enerji fazlasının yağ dokusuna yönelmesini sağlar. Zaghoul ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yiyeceklere kolay ulaşılabilirlik, batı tarzı beslenmenin benimsenmesi ve yağ içeriği yüksek ayaküstü beslenme alışkanlığının obezite sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (69). Günlük beslenmede enerjisi yüksek besin tüketiminin artması ve meyve-sebze tüketiminin, su ve süt içiminin azalması ile obezite sıklığı artmıştır (70). Bitkisel besinlerin lifli içerikleri, nişastaya dönüşmeyen kısımlarıdır. Diyetle fazla lif içeriğinin bulunması kilo artışı ve tip 2 diyabet (DM) gelişme riskini azaltmaktadır (69). Diyet ile alınan kalsiyum miktarı ile obezite arasında ilişki bulunmaktadır. Kalsiyum lipogenezi inhibe ederek, adipoz dokunun azalmasını sağlamaktadır. Yine eser elementlerin yetersiz alımı kronik

metabolik hastalıklar, DNA hasarı, oksidatif hasar, obezite ve kanser gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (70).

Anne sütü ile beslenmenin çocuk için olan faydalarından biri de obezite gelişimini azaltıcı etkisidir. Yan ve arkadaşlarının yaptığı 12 ülke ve 25 çalışmayı içine alan toplam 226,508 katılımcının değerlendirildiği bir meta-analizde emzirmenin obezite gelişimini %22 oranında önlediği saptanmıştır. Ayrıca 7 aydan uzun süre anne sütü alımının obezite riskini anlamlı olarak azalttığı, 3 aydan kısa süre anne sütü alabilmenin ise obezite için minor koruyuculuk sağladığı bildirilmiştir (71). Formula mamalar anne sütünden daha yüksek protein ve yağ içeriğine sahiptir. Çocukların erken dönemde yüksek yağ ve protein yükü ile karşılaşmalarının adipoziteyi arttırdığı bilinmektedir.

Aynı çevresel koşullara rağmen bazı bireylerin kilo almaya yatkın olması ile ilgili her ne kadar genetik faktörler rol oynasa da yeme davranışının etkisinin de oldukça fazla olduğu hipotezini savunanlar bulunmaktadır. Bazı yeme davranışları ve tutumları kilo alımını kolaylaştırmakta veya kaybedilen kilonun tekrar alınmasına neden olmaktadır. Obezite her ne kadar yeme bozuklukları içerisinde yer almasa da, bu bireyler yeme bozukluklarında yaygın olarak görülen psikolojik özellikleri taşır. Bunlar dürtüsellik, düşük özdeğerlilik, vücut şeklinden hoşnut olmama, mükemmelliyetçi tutum ve disinhibisyonudur. Bu davranış biçimleri obezite tedavisini sürdürürken tedavi uyumsuzluğuna neden olabilmektedir (72).

2.2.4.5. İntrauterin etkiler

İntrauterin dönemdeki maternal faktörlerin, postnatal obezitede etkili olduğu bugün de bilinmektedir. Düşük doğum tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Diyabetik anne çocuklarında sekiz yaşlarında obezite oranı yüksek bulunmuştur. Prenatal ve neonatal hiperinsülinizmin hipotalamik ventromedian nükleusta değişikliklere yol açtığı ileri sürülmüştür (73).

2.2.4.6. Fiziksel Aktivite

Sedanter yaşam şekli çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir. Sedanter yaşam obezitenin bir risk faktörü olabileceği gibi eşlik eden bir durum da olabilir. Sedanter yaşam tarzının çocuklarda yaygın olmasının sosyal, çevresel ve psikolojik nedenlerle açıklanabilmektedir. Çocuklar için oyun alanlarının kısıtlanması evlerde iş kolaylaştırma aletlerinin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanımının yaygınlaşması, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen zamanın artması, aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır. Televizyon izleme ve izlerken atıştırma alışkanlığı obezite riskini arttıran önemli bir diğer faktördür (74).

2.2.4.7. Sosyokültürel durum

Annenin eğitim düzeyi ile çocuğun obezite riski arasında ters ilişki bulunmaktadır. Annenin eğitim düzeyi arttıkça çocukların sağlıklı beslenme oranı artmakta ve obezite riski azalmaktadır. Ancak teknolojik gelişimin giderek artması ile sedanter yaşam tarzı toplumlarda benimsenmeye başlanmıştır. Endüstrileşme ile birlikte yiyecek maddelerinin bol ve ucuz, kolay erişilebilir olması ve yüksek oranda şeker ve yağ içermeleri, hazır gıda tüketiminin artması ve “hızlı yemek” alışkanlığı ile gerekenden fazla kalori alınması ve buna karşılık ulaşımın büyük ölçüde araçlarla gerçekleştirilmesi ve oturarak yapılan işlerin artmasının bir sonucu olarak gerekenden az enerji harcanma ile obezite sıklığı artmaktadır (75).

2.2.4.8. Psikolojik Etkiler

Obezite ve psikolojik etmenler arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Anne, baba-çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okulda başarısızlık, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir (65). Bazı obez çocukların öyküsünde belirli bir psikolojik travma saptanabilir. Nadir olarak obezite psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir. Zeka geriliği olan çocuklarda obezite sıklığı yüksektir.

2.2.4.9. İlaçlar

Obeziteye neden olan ilaçlar arasında; antipsikotikler/nöroleptikler, antidepresanlar (trisiklik, monoaminoksidaz inhibitörleri, paroksetin ve mirtazapin), antiepileptikler (valproat, gabapentin, karbamazepin), lityum, fenotiazinler, steroid hormonlar (kortikosteroidler, progestasyonel steroidler, hormonal kontraseptifler), antidiyabetikler (insülin, sulfonilüreler ve tiyazolidinedionlar), nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, α ve β -adrenerjik reseptör blokerleri yer almaktadır.

2.2.5. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır.

2.2.5.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü

- a. Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması: “Altın standart” olarak kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Ancak bazı hastalarda, özellikle çocuklarda uygulanması çok zordur.
- b. Toplam vücut suyunun izotop dilusyonu ile saptanması: 2 veya 3 değerlikli hidrojen izotopu kullanılarak izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı sabit (%72) kabul edilerek hesaplama yapılır.
- c. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi: potasyum vücutta yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir.
- d. Nötron aktivasyonu
- e. Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması
- f. Bilgisayarlı tomografi
- g. Manyetik rezonans görüntüleme
- h. Dual enerji x-ray absorpsiyonunun (DEXA) değerlendirilmesi

2.2.5.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksidir (Quetelet indeksi).

2.2.5.2.1. Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA)

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması gerekmektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaştan 50. Persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır.

(Rölatif ağırlık = hastanın ölçülen ağırlığı / aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x 100). Rölatif ağırlığın %90-110 olması; normal, %110-120 aşırı kilolu çocuk (overweight), %120 üzerinde olması obezite kabul edilmektedir.

2.2.5.2.2. Çevre Ölçümleri

Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Bel, kalça ölçümleri ve bel/kalça oranı yağ dağılımını göstermede iyi bir yol gösterici olarak görülmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede diğer ölçümlerden daha değerli görülmektedir. Bel/kalça oranının artması abdominal obeziteyi (android) düşündürür. Yetişkinde oranın 0.8'den büyük olması android obezite lehinedir. Çocuklarda bu oran kızlarda 0.73, erkeklerde 0.71 olarak saptanmıştır (76). VKİ sabit kalsa bile, bel/kalça oranındaki olumlu bir değişiklik riskin azalmasını sağlayabilir. Çünkü bölgesel dağılım, şişmanlığın derecesinden de bağımsız gözükmemektedir. Bel/kalça oranı yüksek, üst kısmı obez olanlarda tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı daha fazla görülmektedir (76).

2.2.5.2.3. Cilt Kıvrım Kalınlıkları

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm kaliper denen özel aletlerle yapılır. En sık kullanılanlar “Harpender” ve “Lange” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür.

Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem tecrübe gerektirir ve uygulaması zordur.

2.2.5.2.4. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), “Body Mass Index” (BMI), “Quetelet İndeksi”

Vücut kitle indeksi obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve günümüzde en kabul gören metoddur. Ölçülen ağırlığın (kilogram), boyun (metre) karesine oranıdır [$VKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy}^2(\text{m}^2)$]. VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Bu tabloya göre 95. persentil üzerinde kalan vakalar obez olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu tanım persentillerin elde edildiği topluma özgü olup genel uygulamaya pek elverişli değildir. Örneğin şişmanlık oranının %25'lere vardığı ABD çocuklarının 82. persentil değeri, Brezilya çocuklarının yaklaşık 95. persentil değerine, İngiliz çocuklarının ise yaklaşık 90. persentil değerine uymaktadır. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2-18 yaş arası uluslararası VKİ değerleri elde edilmiş ve obezite tanımı için bu ölçütlerin kullanılması önerilmiştir (77).

2.2.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite mortalite ve morbidite gelişiminde başlı başına bir risk faktörüdür. Obezite yalnızca görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıkları hazırlayıcı bir etmendir. Her yıl yaklaşık 300.000 insanın obezitenin hazırladığı kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü rapor edilmektedir (78).

Obezitenin süresi uzadıkça ve ciddiyeti arttıkça komplikasyonları daha erken ve daha sık görülmektedir. Bu da çocukluk çağı obezitesinin önemini arttırmaktadır. Sonuçta

obezitenin komplikasyonlarının önlenmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve obezite tanısının erken konulması gerekmektedir. Obezitenin komplikasyonları aşağıda belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Obezitenin komplikasyonları

Kardiyovasküler	Kas iskelet sistemi
Hipertansiyon	Genu varum ve valgum
Sol ventrikül hipertrofisi	Blount hastalığı
Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı, Miyokard infarktüsü, Ani ölüm	Gut Osteoartrit (özellikle diz ve kalçalarda)
Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği ve kor pulmonale	Tuzak nöropatileri (karpal tünel sendr.)
Serebrovasküler olaylar (inme vb.)	Pulmoner
Varisler, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli	Fonksiyonel rezidüel kapasite, ekspiratuvar rezerv volüm ve total akciğer kapasitesinde azalma
Metabolik	Residüel volüm ve diffüzyon kapasitesinde artma
İnsülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus	Erkeklerde maksimum ekspiratuvar akış hızında azalma
Dislipidemi, Metabolik Sendrom	Obezite-hipoventilasyon sendromu
Düşük dereceli inflamasyon	Malignite
Kolesterol safra taşları, Hiperürisemi, gut	GIS kanserleri, böbrek, prostat, meme, over, endometriyum ve serviks kanserleri, lösemi, multipl miyelom ve lenfoma
Gastrointestinal	Psikiyatrik
Safra kesesi hastalığı (kolelitiaz)	Depresyon, Anksiyete
NAFLD veya NASH	Üriner
Gastroözefagiyal reflü hastalığı	Üriner stres inkontinansı
Nörolojik	Obezite ile ilişkili glomerülopati
Psödötümör serebri	Hormonal
Dermatolojik	PCOS, Mens bozuklukları, Hiperandrojenizm
Akantozis nigrikans	İnfertilite, Seks hormon bağlayıcı globülin düzeyinde azalma, östrojenlerde ve testosteron düzeyinde azalma

2.2.7. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde amaç yeterli bir vücut ağırlığı kaybı hedeflenerek, obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite riskini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır (79).

Obez hastalarda obezitenin gelişmesinde rol alan genetik, hormonal ve nöroendokrin etkenlerin araştırılması ve doğru enerji dengesinin sağlanması tedavinin ilk basamağını oluşturur. Eğer obezite altta yatan hipotalamik, endokrinolojik, nörolojik bir hastalığa ya da ilaç kullanımına ikincil olarak oluşmuşsa, primer neden ortadan kaldırılmadan obezitenin düzelmesi mümkün değildir. Obez hastalarda kilo verilmesi ve kilonun korunması, uzun süreli davranış değişikliği, dengeli ve sağlıklı beslenme ile birlikte fiziksel aktivitenin de artırılmasına bağlıdır (79). Amerikan Pediatri Akademisinin çocukluk çağı obezitesinde önerdiği yaklaşım 4 basamaktan oluşmaktadır. Bu basamakların ilk üçünde yaşam tarzının değiştirilmesi, beslenme ve fizik aktivitenin düzenlenmesi yer alır. Bu basamakların uygulanması ile fayda sağlanamazsa ilaç tedavisine ve cerrahi tedavilere başvurulabileceği vurgulanmıştır (57).

2.3. D vitamini ve Obezite

2.3.1. D Vitaminin Obezite üzerine etkileri

Obezite ve D vitamini eksikliği birbirinden bağımsız olarak çağımızda sık görülen sağlık problemleridir. Birçok çalışmada obezite saptanan kişilerde serum 25OHD düzeyi düşük bulunmuştur ve bu da obez bireylerde D vitamini eksikliğinin normal popülasyondan daha sık görüldüğü düşüncesini uyandırmıştır. Vitamin D yağda eriyen bir vitamin olduğu için bu molekülün obez bireylerde artmış olan yağ dokusunda tutulup dolaşımdan çekilmiş olabileceği görüşü akla gelmiştir. Ayrıca obez bireylerin ev dışı ortama daha az çıkmalarının, besin değeri düşük ancak kalori içeriği yüksek gıdalar ile beslenmelerinin de obezlerde daha sık rastlanan D vitamini düşüklüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde mutlak yağ kitlesi ile 25OHD vitamini seviyeleri arasında ters orantı varlığını göstermeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. D vitamini eksikliğine bağlı PTH artışı ile obezite arasında pozitif bir ilişki vardır. PTH 1 α hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25OHD sentezini ve hücre içine kalsiyum girişini

artırmanın yanı sıra kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu da baskılar. Kalsiyumdan zengin diyet ile beslenmenin ekzojen obezitenin gelişmesini yavaşlatıcı etkileri vardır. Besinler ile yüksek kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanan obez bireylerde yağ dokusunun azaldığı ya da artmadığı gösterilmiştir (80,81).

2.3.2. D Vitaminin İnsülin direnci üzerine etkileri

Yapılan çalışmalarda obeziteden bağımsız olarak vücut kitle indeksi ve glukoz toleransı normal kişilerde de D vitamini düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmış ve düşük D vitamini düzeyinin metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (26).

Vitamin D eksikliği olan hayvanların beta hücrelerinde yapılan in vitro çalışmada insülin sekretogoglarına bozulmuş bir insülin yanıtı olduğu gösterilmiştir. İn vitro olarak replasman yapıldığında insülin salınımının düzeldiği gösterilmiştir. Fakat vitamin D'nin etkisiz olduğuna dair de çalışmalar mevcuttur (82).

VDR pankreas adacık hücreleri de dahil birçok dokuda bulunmaktadır. 1,25OHD'nin beta hücrelerindeki VDR'e bağlanması ile vitamin D sinyal aktivasyonu olur. VDR reseptörü insan insülin gen promotör bölgesine bağlanarak insülin reseptör sentezini sağlar. D vitamini, pankreas beta hücreleri üzerine bir diğer etkisini de kalsiyumun hücre içine girişini sağlayıp, hücre içi kalsiyum düzeylerini arttırarak dolaylı bir şekilde gösterir. Kalsiyum transportundaki bozulmalar insülin sekresyonunu olumsuz etkileyebilir. Hipovitaminozis D ayrıca parathormon seviyelerinde yükselmeye sebep olur, bu da insülin rezistansı ile ilişkilidir (83).

Kalbindin, sitozolik bir proteindir. D vitamini tarafından kontrol edilen, pankreasta bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Kalbindin pankreasta intrasellüler kalsiyum regülasyonu üzerinden insülin sekresyonunu regüle eder ve pankreas beta hücrelerinin apoptozisine engel olur (84). İmmün sistem hücrelerinin hemen hemen hepsi VDR eksprese etmektedir. Tip 1 DM hastalarında vitamin D'nin rolü in vitro çalışmalarda gösterildiği üzere immün sistem üzerinedir. Tip 2 DM hastalarında ise D vitamininin etkisinin beta hücrelerindeki inflamasyonun baskılanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca VDR ve VDBP ile ilişkili varyasyonlar da glukoz toleransını

ve insülin sekresyonunu etkileyebilir. Normal insulin salgılanmasının gerçekleşebilmesi için vitamin D'nin gerekliliği hem in vitro hem in vivo çalışmalar ile gösterilmiştir.

1,25OHD, TNF alfa ve diğer proinflamatuvar sitokinler için ana transkripsiyon faktörünün inaktivasyonunu sağlar (85), sitokinlerin indüklediği bir çok otoimmün hastalığın patogeneğinde rolü olduğu bilinen ve normal beta hücrelerinde bulunmayan, Fas ekspresyonunu azaltarak pankreas beta hücre apoptozunu önler (86).

D vitamininden fakir diyet ile beslenen fareler üzerinde yapılan araştırmada, ekzojen insüline azalmış yanıt olduğu görülmüştür, bu da insulin direncinin göstergesidir. Vitamin D eksikliğinde glukagon sekresyonunda bozulma olmaksızın insülin sekresyonunda azalma görülmektedir. Ayrıca vitamin D eksikliği olanlarda replasman sonrasında glukoz toleransında ve glukozu karşı insulin yanıtında bir miktar düzelme gözlenmiştir (87). Vitamin D'nin beta hücre fonksiyonu üzerindeki ana etki mekanizması kalsiyum bağlı endopeptidaz aracılığı ile proinsülden insulin oluşumu ile ilişkilidir. Vitamin D eksikliği olan kişilerde metabolik sendrom prevalansı, D vitamin düzeyi normal sınırlarda olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (88).

Vitamin D'nin bir diğer olası etkisi renin-anjiotensin sistemi üzerinedir. Renin-anjiotensin sisteminin (RAS) aşırı aktivasyonu kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, renal patolojiler ve diyabet ile ilişkilidir. Artmış RAS aktivasyonunun beta hücre fonksiyonu ve periferik insülin sensitivitesi üzerine negatif etkisi olduğu bilinmektedir. Vitamin D'nin RAS sistemi üzerindeki negatif etkisi ile glisemik kontrol üzerine olumlu etkileri olabilir. Invitro çalışmalarda da hipergliseminin pankreatik RAS aktivasyonuna sebep olduğu ve bu şekilde adacık hücre disfonksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde RAS antagonistlerinin beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, adacık hücrelerinin fibroz ve apoptozunu önlediği gösterilmiştir (89).

3. HASTALAR VE METOD

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Eğitim ve Planlama Kurulunun 21.03.2017 tarih, karar no: 02 ve Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurul (29.05.2017–96681246) onay alınarak başlandı.

Çalışmaya alınan tüm vakaların ebeveynlerine çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek çalışmaya katılmak isteyip, istemedikleri soruldu. Çalışmaya alınan çocukların yasal velilerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı onay alındı.

Çalışma Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Emel Mehmet TARMAN Çocuk Kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya kriterlere uyan toplam 26 erkek, 34 kız dahil edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 11-17 yaş arasında olmak
- Kız ve erkek çocuklar için puberte evresi 3 ve üzeri olmak
- Çalışma için gönüllü olmak
- Obez hastalar için VKI'nin %95 persentil üzerinde olması ve ek bir hastalığı olmaması
- Kontrol grubu için kronik hastalığı olmamak ve fizik muayenesi normal olmak

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Araştırmayı yapan araştırmacılar ve çalışılacak kitler ile ilgili bir sorun olmadığı müddetçe son verme kriteri bulunmamaktadır.

3.1. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen olgular Mart-Nisan 2017 tarihinde değerlendirildiler.

Çalışmaya toplam 60 çocuk katıldı. Çalışmaya katılan çocukların demografik özellikleri kaydedildi; boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Çalışmaya katılan çocukların kan örnekleri 8 saatlik açlık periyodundan sonra sabah erken saatte ön kol veninden alındı.

Katılımcılardan alınan serum örneklerinde, glukoz, Ca, P, ALP, PTH, 25-Hidroksivitamin D, total kolesterol, insülin düzeyleri Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmaya dahil olan olguların serumlarında serum Vitamin D bağlayan protein düzeyi (VDBP) Optima marka OPH1F1834 nolu kit ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Serum örnekleri bir gece önce +2 °C’de erimeye bırakıldı. İşlem sabahı örnekler, 37°’de 30 dakika inkübe edildikten sonra distile su ile dilüe edildi. Yıkama yapıldı ve her bir numuneye konjugat eklendi. Tekrar inkübasyon ve yıkama yapıldı. Ardından renklendirici solüsyon eklenerek 15 dakika inkübe edildi. Bu esnada numuneler ışıktan korundu. Son olarak tepkimeyi bitirmek için durdurma solüsyonu konuldu ve renkleri maviden sarıya dönen örneklerin 450 nm dalga boyundaki optik dansitesi spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuçlar elde edildi.

Elde edilen serum VDBP, albümin, total 25OHD vitamin sonuçları kullanılarak daha önce literatürde belirtilen matematiksel formüller ile serbest 25OHD ve bioavaible 25OHD vitamin değerleri hesaplandı. Serbest 25OHD toplam 25OHD’ye oranlanarak serbest 25OHD oranı elde edildi. biyoavaible 25OHD toplam 25OHD’ye oranlanarak biyoavaible 25OHD oranı elde edildi (35). VDBP’nin 25OHD ile bağlanma katsayısı sabit olarak $7 \times 10^8 \text{M}^{-1}$ albümin için 25OHD bağlanma katsayısı $6 \times 10^5 \text{M}^{-1}$ olarak alındı. Albümin moleküler ağırlığı 66430 Da, VDBP için ise 58000 Da kabul edildi.

$$\text{Hesaplanan Serbest 25OHD} = \frac{\text{Toplam 25OHD}}{1 + (6 \times 10^5 \times [\text{Albümin}]) + (7 \times 10^8 \times [\text{VDBP}])}$$

$$\text{Biyoavailable 25OHD} = (6 \times 10^5 \times [\text{Albümin}] + 1) \times (\text{Hesaplanan Serbest 25OHD})$$

$$[\text{Albümin}] = \text{Serum albümin gr/L} \div 66430 \text{ gr/mol}$$

$$[\text{VDBP}] = \text{Serum VDBP gr/L} \div 58000 \text{ gr/mol}$$

Tüm olguların 8 saatlik açlık sonrası sabah ikinci idrarları örnek olarak alındı. Bu idrar örneğinin 5-10 ml kadarından spot idrar mikroalbümin, kreatinin çalışıldı. Örneklerin 10 ml kadarı da 2500 devirde, 10dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant -80°C’de

analiz gününe kadar saklanıp, İdrar VDBP Bio-Tek marka cihazda Sandwich-ELISA yöntemiyle çalışıldı.

HOMA-IR için açlık kan şekeri X açlık insülin / 405 formülü kullanılmıştır.

3.2. Biyoimpedans Ölçümü

(BCM-Fresenius Medical Care D GmbH) BCM - Vücut Kompozisyon Monitörü hastanın BİS yöntemi ile sıvı durumunu ve vücut kompozisyonun ölçülmesinde kullanıldı. Ölçüm için hastalar sırt üstü yatar pozisyonda el ve ayak sırtına bilekler ve metakarpofalangial ve metatarsofalangial eklemlerin 1'er cm proksimaline olmak üzere iki ele iki de ayağa olmak üzere toplam 4 elektrot yapıştırılarak bu elektrotlar ile cihaza bağlanmaları sağlandı ve her hasta için yaş, kilo, boy verileri girildikten sonra 1-4 dakikalık bir sürede ölçümleri tamamlandı.

Biyoimpedans ölçümünde bakılan parametreler:

FTI : Yağ doku indeksi

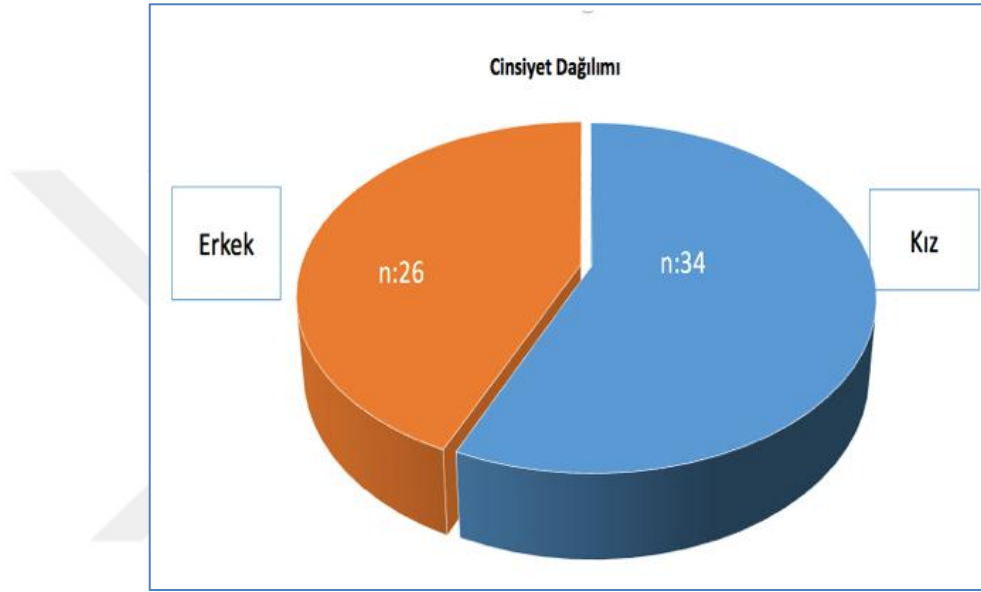
LTI : Yağsız doku indeksi

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için bağımsız iki örneklem t testi ya da Mann-Whitney U testi, nitel değişkenler için Pearson ki-kare testi ya da Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Yaş ve cinsiyet etkileri düzeltilerek yapılan karşılaştırmalar için kovaryans analizleri kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin araştırılmasında Spearman korelasyon katsayıları ile kısmi korelasyon katsayıları elde edildi. Ü-VDBP'nin Vitamin D yetersizliğindeki etkisi için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Tekli modellerde anlamlı ($p < 0.25$) bulunan değişkenler çoklu modele alındı ve geriye dönük eleme yöntemi kullanılarak bağımsız risk faktörleri elde edildi. Odds oranları %95 güven aralıkları ile birlikte hesaplandı. Ü-VDBP'ye etki eden faktörlerin araştırılmasında tekli ve çoklu doğrusal regresyon analizleri uygulandı. Verilerin analizi R 3.3.0 (www.r-project.org) yazılımı ile uygulandı. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma 60 adolösan olgu içermektedir. Çalışma grubunun %56'ı kız, %44'ü erkek olup ortalama yaş 14.8 (± 2) yıldır (Şekil 2). VKİ persantili ≥ 95 olan olgular obez kabul edilmiştir. Obezitesi olan 30 olgu (%50), obezitesi olmayan olgular ile karşılaştırılmıştır. Obezitesi olan olgular “obez” grubu, obezitesi olmayan olgular “kontrol” grubu olarak adlandırılmıştır.



Şekil 2. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

4.1. Antropometrik Değerlendirme Sonuçları

Kontrol grubunun 19'u (%63.3) kız, 11'i (%36.7) erkek iken obez grubunun 15'i (%50) kız, 15'i (%50) erkeklerden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan obez grubunun yaş ortalaması 14.3 yıldır. Kontrol grubunun ise ortalama yaşı 16.1 yıldır. Obez grubunda hastaların VKİ değeri 29.3, VKİ persantili %98.88 olup, kontrol grubu VKİ değeri 20.83, VKİ persantili %50.4 saptanmıştır ($p < 0.001$). Yağ dokusu tanımlayıcıları (VKİ, VKİ persantilleri, Bel kalça oranı, yağ doku indeksi) obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca total kolesterol, insülin ve HOMA-IR değerleri obez grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma gruplarının karşılaştırılması

Değişken	Gruplar		P
	Kontrol (n=30)	Obez (n=30)	
Cinsiyet (kız)	19 (63.3)	15 (50)	0.301
Yaş	16.17 (14.33-17.16)	14.38 (12.75-15.83)	0.006
Boy	159.40 (153.00-170.00)	161.25 (153.50-167.70)	0.865
Vücut ağırlığı	54.55 (50.00-58.10)	76.90 (66.10-96.70)	<0.001
VKİ	20.83 (19.20-23.31)	29.31 (27.73-32.82)	<0.001
VKİ persantil	50.40 (14.23-79.39)	98.88 (97.72-99.65)	<0.001
Bel/kalça oranı	0.78 (0.72-0.91)	0.96 (0.89-1.00)	<0.001
Yağ doku indeksi	7.55 (4.70-9.50)	15.10 (14.00-18.80)	<0.001
TAsistolik	110.00 (110.00-120.00)	120.00 (110.00-120.00)	0.091
TAdiyastolik	65.00 (60.00-70.00)	65.00 (60.00-70.00)	0.999
Glukoz	86.00 (81.00-96.00)	90.00 (87.00-95.00)	0.280
Kreatinin	0.50 (0.40-0.60)	0.50 (0.50-0.60)	0.438
Totalkolesterol	137.00 (120.00-167.00)	154.00 (139.00-181.00)	0.006
Insulin	9.05 (5.90-13.00)	13.40 (10.00-19.70)	0.002
HOMA-IR	1.97 (1.19-2.83)	2.79 (2.15-4.57)	0.003

Veriler n (%) ya da ortanca (1. ve 3. çeyrekler) olarak ifade edildi.

4.2. Toplam 25OHD ve Vitamin D ile ilişkili Parametrelerin Gruplar Arasında Değerlendirme Sonuçları

Obez grupta beklenilenin aksine toplam 25OHD düzeyi daha yüksek saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 1, Tablo 2). Her iki grupta vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görüldü. Kalsiyum, ALP, PTH değerleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı. Fosfor düzeyi obez grupta daha yüksek saptandı (p: 0.017). Serum VDBP düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (p: 0.918). Vitamin D ilişkili fraksiyonlarının incelenmesinde bioavaible vitamin D obez grupta daha düşük saptandı. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.5). Serbest 25OHD değerleri de (p:0.4) gruplar arasında fark oluşturmamıştır. Çalışmada vitamin D üzerine etkisi araştırılan “idrar VDBP” düzeyleri (p: 0.028) ve mikroalbumin/kreatinin (Mikroalb/Cr) oranı (p: 0.015) obez grupta daha düşük saptanmıştır (Tablo 5).

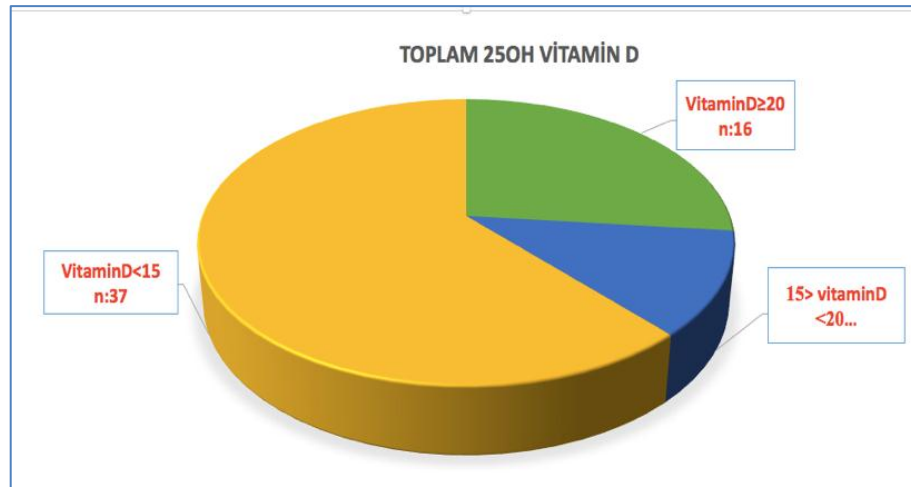
Tablo 5. Çalışma gruplarında Vitamin D ve Vitamin D ile ilişkili parameterlerin karşılaştırılması

Değişken	Gruplar		p
	Kontrol (n=30)	Obez (n=30)	
Serum Kalsiyum (mg/dl)	9.45 (9.10-9.80)	9.70 (9.40-9.90)	0.213
Serum Fosfor (mg/dl)	4.27±0.66	4.72±0.75	0.017
Serum ALP	114.50 (78.00-251.00)	195.50 (106.00-243.00)	0.220
PTH	43.00 (32.00-61.00)	42.85 (36.00-59.00)	0.535
Serum VDBP (mcg/ml)	100.00 (70.00-160.00)	101.00 (90.00-128.00)	0.918
Toplam 25OHD (ng/ml)	11.65(8.20-18.10)	13.50 (8.10-20.90)	0.539
Bioavailable 25OHD (ng/ml)	3.01 (1.62-3.99)	2.83 (1.74-5.66)	0.506
Serbest 25OHVD (pmol/L)	18.77(10.25-25.59)	20.55 (10.45-34.90)	0.416
Bioavailable 25OHD oranı (%)	24,07 (18-33)	24,03 (20-27)	0,982
Serbest 25OHD oranı (%)	0.06(0.04-0.08)	0.06 (0.05-0.07)	0.935
Ü-VDBP (ng/ml)	33.25(16.00-51.40)	20.65(16.00-90.00)	0.918
Ü-VDBP/Cr (mcg/gr_kreatinin)	30.82(15.79-44.44)	17.46(9.26-27.71)	0.028
Mikroalb/Cr	11.25(5.90-21.00)	5.45(2.70-9.00)	0.015

Veriler n (%), ortalama±standart sapma ya da ortanca (1. ve 3. çeyrekler) olarak ifade edildi.

4.3. Vitamin D Yetersizliği Üzerine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Çalışma grubunda vitamin D eksikliğinin yaygın bir sorun olduğu görüldü. Vitamin D yeterlilik için kesim değeri 20 ng/ml olarak alındı. Bu vitamin D kesim düzeyine göre “<20ng/ml” ve “≥ 20ng/ml” olarak vitamin D yeterlilik grupları oluşturuldu. Vitamin D düzeyi yeterli olan sadece 16 olgu (%26) vardı.



Şekil 3. Çalışma grubunun serum vitamin D seviyelerinin dağılım grafiği.

Vitamin D yetersizliği olan olgu sayısı gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır ($p > 0.05$, Tablo 6).

Vitamin D yeterlilik gruplarının karşılaştırılmasında gruplar arasında VKİ, VKİ persantili, insülin, kalsiyum, fosfor, PTH açısından bir farklılık bulunmadı. Cinsiyet açısından incelendiğinde “ $<20\text{ng/ml}$ ” grubunda 44 olgundan 29’u(%65.9) kız saptanırken “ $\geq 20\text{ng/ml}$ ” grubunda ise sadece 5 olgu (%31.2) kızlardan oluşmaktadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.016$). İki grup arasında toplam 25OHD farklılığının yanı sıra biyoavaible 25OHD ve serbest 25OHD açısından da anlamlı bir fark vardır. Serum VDBP, serbest 25OHD oranı, biyoavaible 25OHD oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Ayrıca Ü-VDBP/Cr’de Vitamin D yeterlilik grupları arasında farklılık göstermemiştir (Tablo 7,8).

Tablo 6. Toplam 25OHD $<20\text{ ng/ml}$ ve $\geq 20\text{ ng/ml}$ olan olgu sayılarının karşılaştırılması

Toplam 25OHD	Gruplar		p
	Kontrol (n=30)	Obez (n=30)	
$<20\text{ ng/ml}$	24 (80)	20 (66.7)	0.243
$\geq 20\text{ ng/ml}$	6 (20)	10 (33,3)	

Tablo 7. Vitamin D yeterlilik gruplarının antropometrik ve biyokimyasal karşılaştırılması

Değişken	Toplam25OHVD (ng/ml)		p	düz.p
	$<20\text{ng/ml}$ (n=44)	$\geq 20\text{ng/ml}$ (n=16)		
Cinsiyet (kız)/(erkek)	29 (65.9)/15 (34.1)	5(31.2)/11 (68.8)	0.016	-
Yaş	15.46 (13.75-16.92)	13.79(12.01-16.42)	0.080	-
Boy	162.40 (153.30-169.2)	159.65(154-168.8)	0.947	0.618
Vücut ağırlığı	60.4 (54.4-79.6)	67.10(55.8-74.25)	0.770	0.404
VKI	24.17 (20.83-29.69)	27.49(21.38-28.73)	0.751	0.572
VKİ persantil	92.84(52.39-99.10)	96.91(42.2-98.64)	0.900	0.980
Bel/kalça oranı	0.89(0.78-0.95)	0.87(0.75-0.97)	0.731	0.470
TAsistolik	110.00(110.00-120.00)	110.00(110.00-120.00)	0.600	0.445
TAdiyastolik	65.00(60.00-70.00)	65.00(60.00-70.00)	0.897	0.893
Yağ doku indeksi	11.00(6.9-15.25)	13.85(8.1-15)	0.670	0.793
Glukoz	90.00(83.50-95.50)	89.00(84.50-96.00)	0.973	0.558
Kreatinin	0.50(0.50-0.60)	0.50(0.40-0.60)	0.229	0.285
Total kolesterol	144.00(124.00-171.00)	148.00(137.50-169.00)	0.776	0.858
Insulin	11.35(8.25-15.05)	9.95(7.00-14.85)	0.394	0.265
HOMA-IR	2.47 (1.83 – 3.54)	2.21 (1.42 – 3.59)	0.394	0.271

düz.p: yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş p değeri. Veriler n (%), ortalama±standart sapma ya da ortanca (1. ve 3. çeyrekler)

Tablo 8. Vitamin D yeterlilik gruplarının Vitamin D ve Vitamin D ile ilişkili parameterlerinin karşılaştırılması

Değişken	Toplam25OHVD (ng/ml)		p	düz.p
	<20ng/ml (n=44)	≥20ng/ml (n=16)		
Kalsiyum	9.45 (9.15-9.90)	9.70 (9.40-9.85)	0.250	0.628
Fosfor	4.45±0.7	4.61±0.84	0.438	0.813
ALP	126.50 (84.00-239.50)	214.00 (103.00-281.00)	0.178	0.587
PTH	45.50 (35.00-63.90)	40.00 (25.70-59.00)	0.252	0.279
Serum VDBP (mcg/ml)	97.50 (80.00-132.50)	109.00 (82.00-144.50)	0.558	0.730
Toplam 25OHD (ng/ml)	10.45 (5.75-13.68)	24.35 (21.15-30.0)	<0.001	<0.001
Bioavailable 25OHD (ng/ml)	2.14 (1.46-3.33)	5.95 (4.77-7.40)	<0.001	<0.001
Serbest 25OHVD (pmol/L)	13.52 (9.05-21.25)	37.43 (28.64-45.68)	<0.001	<0.001
Bioavailable 25OHD oranı (%)	24,4 (20-30)	23,9 (19-29)	0,676	0.257
Serbest 25OHD oranı (%)	0.064 (0.05-0.075)	0.058 (0.046-0.072)	0.581	0.750
Ü-VDBP (ng/ml)	33.00 (16.85-79.70)	16.00 (12.60-41.95)	0.043	0.187
Ü-VDBP/Cr (mcg/gr kreatinin)	24.11 (13.50-40.62)	21.30 (10.43-34.45)	0.504	0.748
Mikroalb/Cr	8.35 (3.45-18.95)	7.85 (3.12-17.60)	0.558	0.775

düz.p: yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş p değeri. Veriler n (%), ortalama±standart sapma ya da ortanca (1. ve 3. çeyrekler)

4.4. 25OHD ve Vitamin D ilişkili Parametrelerin Yağ Doku Tanımlayıcıları ile Korelasyonu

Yağ dokusu tanımlayıcıları olarak kullanılan parameterler sadece fosfor ve Ü-VDBP/Cr ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir. Fosfor ve bel/kalça oranı değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($\rho=0.403$, $p<0.05$). Fosfor ve diğer yağ dokusu tanımlayıcıları arasında ise pozitif yönde zayıf bir ilişki vardır. Ü-VDBP/Cr ile VKİ, VKİ persantili, yağ doku indeksi ve bel- kalça oranı arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (Tablo 9). Yaş etkisi sabitlendiğinde Toplam 25OHD ile VKİ persantilleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki ortaya çıkmaktadır ($\rho=0.278$, $p<0,05$).

Tablo 9. 25OHD ve vitamin D ilişkili parametrelerin yağ doku tanımlayıcıları arasındaki Spearman korelasyon tablosu

Değişken	VKI	VKI persantil (%)	Yağ doku indeksi	Bel kalça oranı
Kalsiyum	0.100	0.123	0.066	0.276*
Fosfor	0.314*	0.347**	0.313*	0.403**
ALP	0.081	0.122	0.082	0.342**
PTH	0.072	0.103	0.065	0.025
Serum VDBP (mcg/ml)	-0.014	-0.106	-0.052	0.005
Toplam 25OHD (ng/ml)	-0.080	-0.118	-0.125	0.063
Biyoavaible 25OHD (ng/ml)	-0.048	-0.054	-0.067	0.051
Serbest 25OHD (pmol/L)	-0.035	-0.037	-0.062	0.091
Biyoavaible 25OHD oranı (%)	-0.003	0.091	0.052	-0.064
Serbest 25OHD oranı (%)	0.004	0.093	0.035	0.014
Ü-VDBP (ng/ml)	0.076	0.073	-0.013	0.021
Ü-VDBP/Cr (mcg/gr_kreatinin)	-0,356**	-0,292*	-0,252*	-0.363**

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

4.5. Vitamin D ve İlişkili Parametrelerin Kendi Aralarındaki Korelasyonların Değerlendirilme Sonuçları

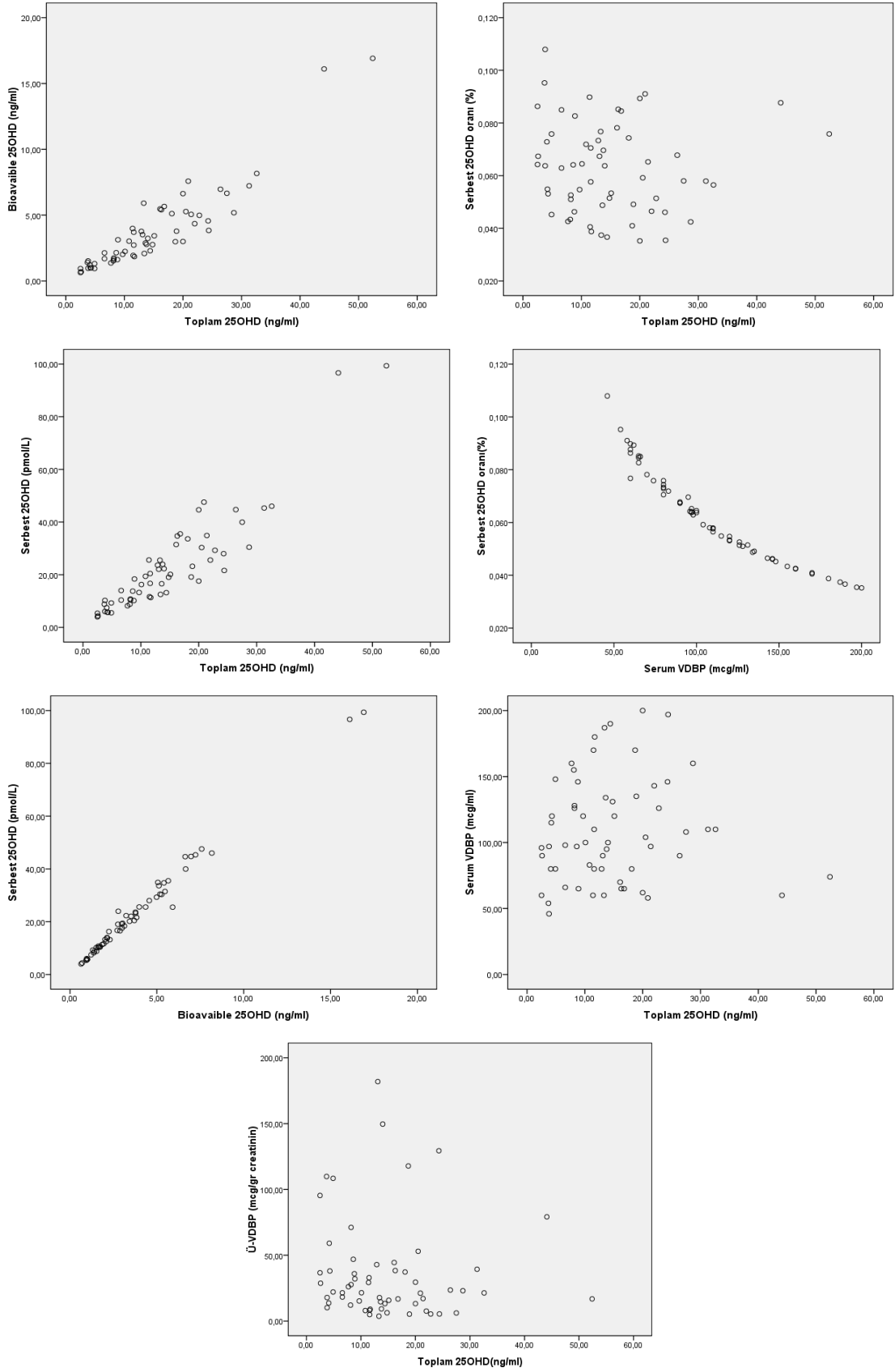
Toplam 25OHD'nin biyoavaible 25OHD ve serbest 25OHD düzeyleri ile pozitif yönde güçlü bir ilişkisi bulundu. Bununla birlikte serum VDBP, Ü-VDBP/Cr, serbest 25OHD oranı ve biyoavaible 25OHD oranının toplam 25OHD ile bir ilişkisi olmadığı saptandı. Ayrıca serbest 25OHD oranı ve biyoavaible 25OHD oranı serum VDBP ile negatif yönde güçlü bir ilişkisinin olduğu görüldü ($\rho=0,995$, $p<0.01$). Bununla birlikte PTH'nın serum VDBP ile negatif yönde, bioavaible 25OHD oranı ve serbest 25OHD oranı arasında ise pozitif yönde ilişkisi vardır.

Ü-VDBP/Cr ile mikroalb/Cr arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki vardır ($\rho=0.538$, $p<0.01$) (Tablo 10).

Tablo 10. Vitamin D, vitamin D ilişkili parametrelerin kendi içlerinde korelasyonu

Değişken	Kalsiyum	Fosfor	ALP	PTH	Serum VDBP	Toplam 25OHD	Bioavailable 25OHD	Bioavailable 25OHD oran	Serbest 25OHD	Serbest 25OHD oranı	Ü-VDBP	Ü-VDBP/Cr	Mikroalb/Cr
Serum VDBP	-0.019	-0.140	-0.327*	-0.317*	1.000	-	-		-	-	-	-	-
Toplam 25OHD	0.187	0.147	0.257*	-0.121	0.153	1.000	-		-	-	-	-	-
Bioavailable 25OHD	0.198	0.229	0.398**	0.017	-0.214	0.905**	1.000	-	-	-	-	-	-
Bioavailable 25OHD oranı	0.044	0.136	0.336**	0.326*	-0.975**	-0.151	0.228	1.000	-	-	-	-	-
Serbest 25OHD	0.177	0.228	0.413**	0.014	-0.239	0.902**	0.986**	0.226	1.000	-	-	-	-
Serbest 25OHD oranı	0.010	0.139	0.331**	0.315*	-0.995**	-0.141	0.219	0.958**	0.254	1.000	-	-	-
Ü-VDBP	0.066	0.141	0.129	0.179	-0.060	-0.222	-0.169	0.086	-0.159	0.065	1.000	-	-
Ü-VDBP/Cr	-0.314*	-0.233	0.044	0.157	-0.095	-0.170	-0.148	0.112	-0.128	0.100	-0.010	1.000	-
Mikroalb/Cr	-0.258*	-0.297*	-0.109	0.056	-0.099	-0.135	-0.058	0.177	-0.095	0.075	-0.212	0.538**	1.000

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001



Şekil 4. D Vitamini Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

4.6. D Vitamin Yetersizliği Üzerine Ü-VDBP/Cr ve Diğer Olası Faktörlerin Etkilerinin Araştırılması

Vitamin D yeterliliği olan ve olmayan olarak iki grup oluşturulmuştur. Vitamin D yetersizliği üzerine etki eden faktörler tekli ve çoklu lojistik regresyon analizleri ile incelenmiştir. Cinsiyet, yaş, VKİ persantilleri, PTH, serum VDBP, Ü-VDBP/Cr, HOMA-IR, Microalb/Cr, yağ doku indeksinin vitamin D yetersizliğine etkisi araştırılmıştır. Tekli lojistik regresyon analizlerinde cinsiyet dışında diğer parametrelerin vitamin D yetersizliği riski için etkili birer faktör olmadığı görüldü. Tablo 11’de görüldüğü gibi, kız çocukları erkekler çocuklara göre 4,2 kat daha vitamin D yetersizliği riskine sahiptir ($p<0.05$). Çoklu analizde cinsiyet, yaş, VKİ persantil, Ü-VDBP/Cr etkileri incelenmiştir. Sadece cinsiyetin vitamin D yetersizliği üzerine etkili bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur. Ü-VDBP/Cr vitamin D yetersizliği üzerine etki eden bir risk faktörü olmadığı bulundu.

Tablo 11. D vitamin yetersizliği üzerine Ü-VDBP/Cr ve diğer olası faktörlerin etkilerinin araştırılmasında tekli ve çoklu lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişken	Tekli		Çoklu	
	OO (95%GA)	p	OO (95%GA)	p
Cinsiyet (kız/erkek)	4.20(1.24-14.51)	0.021	5.81 (1.48-22.67)	0.011
Yaş	0.75(0.56-1.03)	0.061	-	-
VKI persantil	1.00(0.98-1.02)	0.884	-	-
PTH	0.98(0.95-1.01)	0.225	-	-
Serum VDBP (mcg/ml)	1.00(0.99-1.02)	0.789	-	-
Ü VDBP (mcg/gr kreatinin)	0.99(0.97-1.01)	0.510	-	-
Homa-IR	0.87(0.62-1.23)	0.446	-	-
Mikroalb/Cr	0.98(0.95-1.02)	0.475	-	-
Yağ doku indeksi	0.99(0.91-1.09)	0.968	-	-

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı

4.7. Ü-VDBP/Cr’ne etki eden faktörlerin belirlenmesi

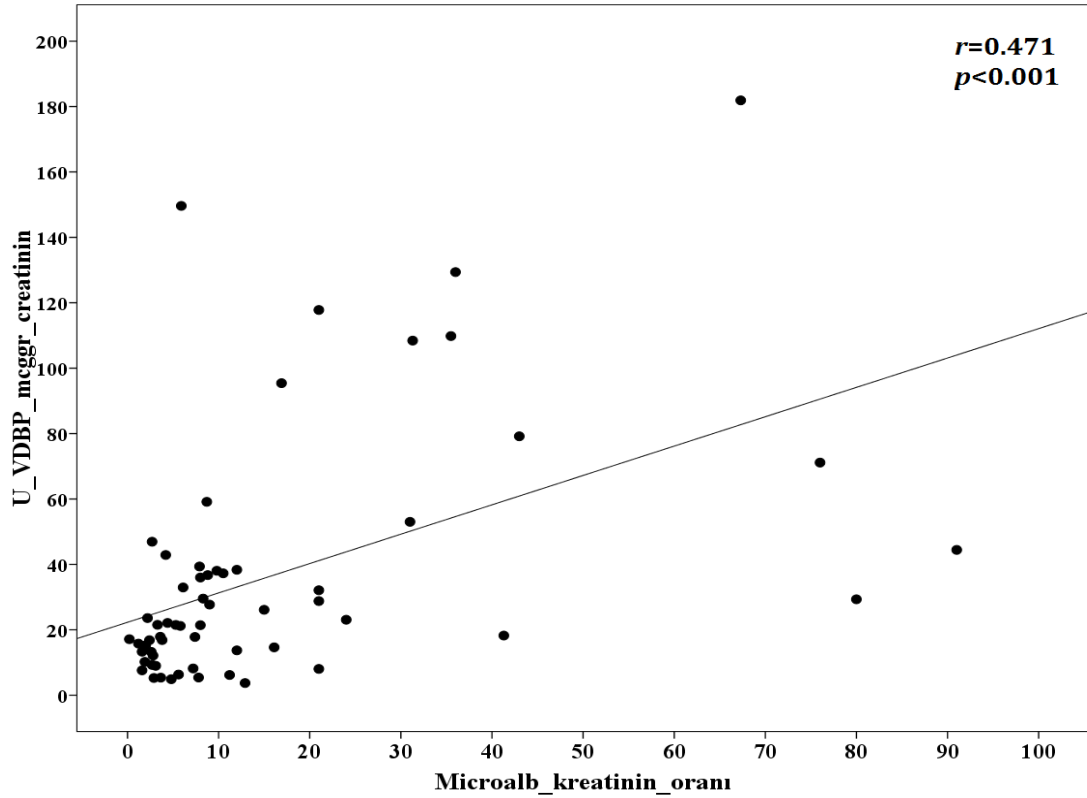
Ü-VDBP/Cr obez grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştı. Bununla birlikte Ü-VDBP/Cr’ne etki eden faktörlerin analizi için tekli ve çoklu doğrusal regresyon analizleri uygulandı. Etkileri incelenen bağımsız değişkenler, cinsiyet, yaş, yağ dokusu

tanımlayıcıları, Homa-IR, PTH, serum VDBP, Vitamin D fraksiyonları ve mikroalb/Cr olarak belirlendi. Tekli analizlerde VKİ persantillerinin risk faktörü olmadığı görüldü ancak p değeri sınırda saptandı (p:0.064). Yağ doku indeksi ve bel-kalça oranı ile Ü-VDBP/Cr arasında negatif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.040, p:0.012). Toplam 25OHD ve vitamin D fraksiyonlarının etkili bir risk faktörü olmadığı tekli analizlerde görüldü (p:>0.05). Çoklu analizde Ü-VDBP/Cr üzerinde etkili bağımsız risk faktörü olarak yalnızca Mikroalb/Cr bulunmuştur. Ayrıca serum VDBP ile Ü-VDBP/Cr arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı da görüldü.

Tablo 12. Ü-VDBP/Cr'ne etki eden faktörlerin tekli ve çoklu doğrusal regresyon analizleri ile saptanması

Değişken	Tekli		Çoklu	
	Beta	p	Beta	p
Cinsiyet (kız/erkek)	0.148	0.258	-	-
Yaş	-0.028	0.829	-	-
VKI persantil	-0.241	0.064	-	-
Bel-kalça oranı	-0.323	0.012	-	-
Yağ doku indeksi	-0.266	0.040	-	-
Homa-IR	-0.039	0.765	-	-
PTH	0.061	0.641	-	-
Serum VDBP (mcg/ml)	-0.054	0.684	-	-
Toplam 25OHD (ng/ml)	-0.057	0.666	-	-
Bioavailable 25OHD (ng/ml)	-0.040	0.759	-	-
Serbest 25OHD (pmol/L)	-0.029	0.824	-	-
Serbest 25OHD oranı (%)	0.049	0.707	-	-
Mikroalb/Cr	0.471	<0.001	0.471	<0.001

Beta: Standartlaştırılmış regresyon katsayısı



Şekil 5. Mikroalb/Cr ile Ü-VDBP/Cr arasındaki ilişkinin saçılım grafiği ile gösterilmesi

Tablo 13. “Ü-VDBP/Cr ile microalb/Cr arasındaki regresyon modeli özeti

Katsayı	β_i	$S(\beta_i)$	β_i için Güven Sınırları	Beta	t	p
Sabit	22.302	5.556	11.180-33.424	-	4.014	<0.001
x(Microalb/Cr)	0.898	0.221	0.456-1.340	0.471	4.064	<0.001

$n=60$, $s=34.019$, $R^2=0.222$ ($F=16.514$, $p<0.001$)

β_i : regresyon modeli katsayıları, $S(\beta_i)$: regresyon katsayılarının standart hata istatistiği, Beta: Standartlaştırılmış regresyon katsayısı, t: regresyon modeli katsayılarının anlamlılık testine ilişkin t istatistikleri, n: örneklem büyüklüğü, s: regresyon modelinin standart hata istatistiği, R^2 : açıklayıcılık katsayısı, F: regresyon modelinin anlamlılığına ilişkin F istatistiği

Doğrusal regresyon analizleri sonucunda aşağıdaki eşitlik elde edilmiştir.

$$\text{Ü-VDBP/Cr} = 22.302 + 0.898 \text{ Microalb /Cr}$$

Regresyon modelinin genel anlamlılığı ve katsayıların anlamlılığı test edildiğinde tüm kestirimlerin anlamlı olduğu ($p<0.05$) ve modelin geçerli bir model olduğu gözlenmiştir. Microalb/Cr oranının yalnız başına Ü-VDBP /Cr’ndeki değişimin %22,2’sini açıkladığı görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Obezite ve obezite ilişkili komorbid durumlar günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Kardiyovasküler, diyabet, hipertansiyon gibi komorbid durumların yanı sıra vitamin D eksiliği de obezitede daha sık görülmektedir. D vitamini eksikliğinin obezitede normal popülasyondan daha sık görüldüğü yada VKİ ile negatif bir korelasyon gösterdiği bir çok çalışma ile saptanmıştır (90-92). Bu duruma neden olan mekanizmalar ise bu ilişkinin varlığı kadar net değildir. Günümüzde obezitede vitamin D yetersizliğinin mekanizmasını açıklamaya çalışan ve literatürde atıf yapılan birçok hipotez vardır (93). Bu hipotezlerden farklı olarak bu çalışmada obez olgularda idrarla VDBP atılımının vitamin D ve vitamin D ile ilişkili diğer fraksiyonlara etkisi araştırılmıştır. Üriner VDBP atılımının yağ doku miktarı ile negatif anlamlı bir korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ancak üriner VDBP atılımının vitamin D üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

Vitamin D eksikliği obez adölesanlarda yaygın bir problemdir (94,95). Bu eksikliğin düzeyi adipozite ile doğru orantılıdır. Bununla birlikte düşük vitamin D düzeylerinin insülin direnci ve glukoz homeostazı üzerine negatif etki gösterdiği söylenebilir (96,97). Bu durum obeziteye eşlik eden komorbid durumlara düşük vitamin D düzeylerinin etkisini ilgi çekici hale getirmektedir (98-100). Bazı çalışmalarda obez çocuklarda %34-92 oranlarında suboptimal vitamin D düzeyleri saptanmıştır (101,102). Ayrıca epidemiolojik verilerde obez olgularda vitamin D eksiliği prevalansını adipozite derecesi ile ilişkili olarak; fazla kilolularda %29, obezlerde %34, ciddi obezlerde %49 olarak belirtmektedir (102). Çalışmamızda vitamin D yetersizliği yaygın bir sorun olarak görüldü. Tüm çalışma grubunda vitamin D yetersizliği ve eksikliği sırasıyla %73, %61,6 bulundu. Obez ve kontrol grup arasında 25OHD düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Obez grupta vitamin D yetersizliği ve eksikliği sırasıyla %66, %56 iken kontrol grubunda %80, %63 saptandı. Obez grupta vitamin D düzeyi yeterli olan olgu sayısı daha fazla görüldü bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca gruplar arasında PTH değerleri de farklılık göstermedi. Bununla birlikte vitamin D yetersizliği (<20 ng/ml) olan olguların VKİ, VKİ persantil, yağ doku indeksi vitamin D yeterliliği olan olgu grubu ile benzer düzeyde saptandı. Yine aynı şekilde insülin ve insülin direnci, glukoz değerleri de gruplar arasında fark göstermedi. Bu bulgular literatürde

birçok çalışma ile çelişmektedir. Düşük vitamin D'nin obezite ve insülin ile ilişkisini gösteren çok sayıda araştırma olsa da beklenen ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Miraglia ve ark. çalışmasında VKİ z-skoru ile 25OHD arasında negatif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (7). Ambika ve ark. 47 kız adolesanı inceledikleri çalışmalarında toplam 25OHD ile HOMA-IR ve insülin arasında ayrı ayrı orta düzeyde negatif anlamlı bir korelasyon raporlamışlardır (8). Bazı çalışmalar ise çalışmamızla benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Erdönmez ve ark.'nın 310 obez adolesan ile yaptıkları çalışmada vitamin D ile obezite arasında bir ilişki bulmamışlardır (103). Ayrıca vitamin D ile insülin duyarlılığı/direnci arasında da anlamlı bir ilişkinin olmadığını belirtmişlerdir. Benzer sonuçlara Ashaf ve ark.'nın 51 obez olgu ile yaptıkları çalışmada, Poomthavorn ve ark.'nın 150 obez adolesan ile yaptıkları çalışmalarda da vitamin D, obezite, insülin arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (104). Benzer şekilde Heras ve ark. çalışmasında da anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (105). Çalışmacılar bu ilişkinin olmamasını yaygın vitamin D eksikliğine bağlamışlardır. Çalışmamızda 25OHD ile obezite ya da insülin direnci arasında ilişki olmamasının nedeni yaygın vitamin D eksikliği olması olabilir. Ülkemiz gibi yaygın vitamin D eksikliği olan topluluklarda vitamin D takviyesi yapılarak prospektif bir çalışma ile bu ilişkilerin değerlendirilmesi daha değerli sonuçlar sunabilir.

Serum 25OHD düzeyi vitamin D yeterliliğini göstermek için kullanılan en sık parametredir. Vitamin D lipofilik bir steroid homon olup hedef hücrelere ulaşabilmesi için taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyar. Vitamin D, albümin gibi spesifik olmayan bir proteine bağlı taşınabildiği gibi büyük kısmı daha spesifik bir taşıyıcı olan VDBP ile taşınmaktadır. Genel olarak 25OHD'nin yaklaşık %99,9'u VDBP ve diğer serum proteinlerine bağlı olarak dolaşımda bulunur. Dolaşımdaki 25OHD'nin %85 kadarı VDBP ile güçlü bir şekilde bağlanır, %10-15 oranında ise zayıf olarak albümine bağlanır. %1'den daha azı ise serbest formda kanda dolaşmaktadır (6). Serbest hormon hipotezine göre sadece bağlayıcı proteinlerden ayrılan hormonlar biyolojik etkilerini göstermek üzere hücre içine girebilirler (106). Zayıf etkileşim göstermesinden dolayı albümine bağlı vitamin D ve serbest formdaki vitamin D toplamı biyoavaible 25OHD olarak isimlendirilir. Yani toplam 25OHD'nin VDBP'ye bağlı olmayan kısmı biyolojik olarak aktif 25OHD olarak kabul edilmektedir (44). VDBP'nin serum düzeyi 4-8mM kadardır ve sadece %2 kadarı 25OHD ile doyurulmuş şekildedir. Bu nedenle VDBP ile

bağlı 25OHD, biyolojik olarak aktif olmayan vitamin D olarak tanımlanabilir. Bazı araştırmacılar hormonal aktiviteyi değerlendirmek için biyoavaible 25OHD ölçümünün toplam 25OHD'den daha değerli bilgi vereceğini belirtmektedirler (42,44).

Miraglia ve ark.'nın 84 adolesan kız/erkek içeren çalışma grubunda obez olguların obez olmayan olgulara göre vitamin D düzeylerinin anlamlı düşük olduğunu ve VKİ z-skoru ile negatif bir korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (7). Ancak gruplar arasında PTH açısından bir farklılık saptanmamıştır. Biyoavaible 25OHD ise obez ve non-obez olgular arasında fark göstermemiştir. Ayrıca VKİ z-skoru ve biyoavaible 25OHD arasında bir korelasyon bulunmamış. Bu durum toplam 25OHD azalırken eşlik eden VDBP seviyesinde düşme nedeniyle biyoavaible 25OHD düzeylerinin korunması ile kompanse edildiğini göstermektedir. Bu nedenle Miraglia ve ark.'nın çalışmasında PTH değerlerinin gruplar arasında farklı olmaması serbest hormon hipotezi ile uyumlu bir sonuç olduğu söylenebilir. Çalışmacılar bu değişimi insülin direncinin VDBP üzerindeki negatif etkisine bağlamışlardır (7). Powe ve ark.'nın çalışmasında 25OHD ve VDBP arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Olguların KMY ile toplam 25OHD arasında bir ilişkinin olmadığını ancak serbest ve biyoavaible 25OHD ile KMY arasında daha güçlü bir ilişkinin olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmacılar serbest hormon hipotezine uygun olarak VDBP artışının 25OHD'nin biyolojik aktivite göstermesini engellediğini ayrıca toplam 25OHD'den ziyade biyoavaible ve serbest 25OHD'nin vitamin D aktivite ve yeterliliği açısından daha değerli sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir (44). Örneğin VDBP yüksek olan bir kişinin toplam 25OHD düzeyi yeterli olabilir fakat gerçekte biyoavaible vitamin D düzeyi eksikliği bulunabilir. Tersine düşük VDBP seviyesi olan olguda ise toplam 25OHD düzeyi eksik görünse de hastada yeterli biyoavaible vitamin D düzeyi olabilir. Literatürde obez ve siyahi insanlarda toplam vitamin D düzeyleri yetersiz olsa da yeterli yada daha yüksek KMY saptandığını belirten çalışmalar vardır (14,107). Bu paradoks serum VDBP düzeylerinin serbest yada biyoavaible vitamin D düzeylerine etkisi ile açıklanabilir. Ancak bu konuda daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda obez grupta hafif yüksek toplam 25OHD ve hafif düşük biyoavaible 25OHD saptadık bu farklılık anlamlı bir farklılık değildi. Ayrıca PTH, gruplar arasında farklı bulunmadı. Biyoavaible vitamin D oranı genelde %10-15 gibi beklenirken

olgularda ortalama %25'lerde saptandı. Bu durumu vitamin D yetersizliğini kompanse etmek üzere serum VDBP'deki azalışın bir sonucu olarak yorumladık. Çünkü yapılan çalışmalarda sağlıklı popülasyonda serum VDBP düzeyleri 300-600 mcg/ml değerlerinde iken çalışma grubumuzda yaklaşık 60-200 mcg/ml arasında saptandı. Ayrıca bu durum VDBP genetik polimorfizimi ile de ilgili olabilir. Bu polimorfizimler VDBP'nin serum düzeyi ve 25OHD düzeylerini etkilediği gibi vitamin D'nin VDBP'ye bağlanma afinitesini de etkilemektedir. Bu son durum serbest ve biyoavaible 25OHD seviyelerinde farklılık yaratabilir. Türkiye'de VDBP gen polimorfizim çalışmaları yapılmadığı ve bizim çalışmamızda da bu polimorfizimler bakılmadığı için sabit bir bağlanma katsayısı alınmıştır. Olguların vitamin D bağlanma afinitelerini değiştiren polimorfizimlerinin incelenmesi ve buna göre bağlanma afinite katsayılarının belirlenmesi daha uygun olacaktır. Bu açıdan VDBP (Gc) genotiplerinin incelendiği daha geniş bir çalışma bu konuda değerli sonuçlar sunabilir.

Toplam vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında ve üstünde olan gruplar karşılaştırıldığında vitamin D düzeyi yeterli olan grupta biyoavaible ve serbest vitamin D düzeylerinin de anlamlı yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte serbest 25OHD'nin toplam 25OHD 'ye oranı ve biyoavaible 25OHD'nin toplam 25OHD'ye oranları gruplar arasında farklı değildi. PTH gruplar arasında farklı saptanmadı. 25OHD ve diğer fraksiyonların gruplar arasında anlamlı fark oluşturmalarına rağmen PTH değerlerinde farklılık saptamadık. Vitamin D yeterliliği için önemli bir gösterge olan PTH değerinde fark olmaması ilginç bir sonuç olarak değerlendirilebilir. PTH ile serum 25OHD arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (108). İstatiksel analizler, PTH değeri ile serum VDBP (negatif yönde zayıf), serbest 25OHD oranı ve biyoavaible 25OHD oranı (pozitif yönde zayıf) arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Klinik yaşantımızda vitamin D eksikliğinde her zaman sekonder hiperparatiroidizm görmeyiz. Bu durum serbest 25OHD düzeylerinin PTH salınımını henüz etkilemediği düzeylerde olması ile açıklanmaktadır. Ancak çalışmamızda toplam 25OHD ve serbest 25OHD ile PTH arasında bir korelasyon saptamadık. Tüm olgu grubumuzda PTH üzerine serum VDBP'nin negatif yönde ilişkisi olduğu görülmektedir. PTH ile serbest 25OHD oranı ve bioavaible 25OHD arasındaki pozitif yöndeki ilişkiyi açıklamakta zorlanıyoruz. Yine elde ettiğimiz bu veriler ışığında ve parathormon ve vitamin D arasındaki klasik bilgilerden yola çıkarak; VDBP serbest 25OHD oranına yönelik farklı bir hipotez öne

sürebiliriz. Serum VDBP ve serbest 25OHD oranının parathormonu etkilemesinden öte parathormonun karaciğerde VDBP ekspresyonu ve dolayısıyla serbest 25OHD oranı üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum düşük vitamin D düzeylerinde kalsiyum metabolizmasının korunmasında rol alabilir.

Serum VDBP, serbest 25OHD ve biyoavaible 25OHD oranlarının nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliği gibi kemik dışı patolojilerde vitamin D metabolizmasının yorumlanabilmesinde kullanılabileceğini tahmin ediyoruz. Yukarda bahsettiğimiz oranların PTH ve kemik metabolizması üzerine etkilerine dair daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Vitamin D kanda VDBP ile taşınmaktadır. 25OHD'nin biyolojik olarak aktif formu olan 1-25OHD dönüşümü için renal proksimal tübül hücreleri önemli bir rol oynar. Bu hücrelerde 1 alfa hidroksilaz enzimi mevcut olup VDBP-25OHD kompleksine afinite gösterirler. VDBP-25OHD'nin proksimal tübülus apikal yüzeyine ulaşabilmesi için önce glomerular filtrata geçmesi ve daha sonra da proksimal tübülus hücrelerinin apikal yüzeyinde megalin/cubulin transmembran reseptörlerince bağlanarak internalizasyonu gerekir. VDBP'nin idrarla kaybı bu nedenle vitamin D düzeylerinin serum seviyelerine etki edebileceğini düşündürmektedir. Megalin knockout farelerde idrarla VDBP ve 25OHD kaybının artışı, serum 1-25OHD2 düzeylerini düşüğü ve rikets benzeri kemik deformitelerin geliştiğı görülmüştür (109).

Bennett ve ark'nın çalışmasında 14 idiyopatik nefrotik sendromlu olguyu 10 sağlıklı olgu ile karşılaştırmışlardır. 14 olgudan 10'nunda 25OHD düzeyi 7ng/ml'den düşük saptanmıştır. Serum VDBP değerleri normalin altında saptanmıştır. Ayrıca üriner protein atılımı ile serum VDBP arasında negatif bir korelasyon olduğunu da belirtmişlerdir (110). Çalışmacılar idrarla atılan VDBP'ye bağlı olarak 25OHD düzeylerinin düşüğü yorumunu yapmışlardır. Aggarwall ve ark.nın erişkin nefrotik sendromlu olguları içeren çalışmasında ise idrarla atılan VDBP'nin serum VDBP etkilemediğı ve dolayısı ile serum 25OHD düzeylerini değıştirmediğini belirtmişlerdir (43). Başka bir çalışmada ise nefrotik sendromlu olgularda idrarla VDBP kaybının 25OHD düzeyleri üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (111). Bu çalışmalardaki farklı sonuçlar olguların klinik özellikleri ve hastalığın başlangıç süreleri ile ilişkili olabilir. Daha farklı bir çalışmada ise idrarla VDBP atılımı steroidlere duyarlı ve steroidlere dirençli

nefrotik sendromlu olgularda incelenmiştir. Steroide dirençli nefrotik sendromlu olgularda daha yüksek idrar VDBP düzeyleri saptamışlardır. Çalışmacılar idrar VDBP atılımını steroide dirençli olguların saptanması için kullanılabilecek bir noninvazif marker olabileceğini belirtmişlerdir (110).

Literatüre bakıldığında Ü-VDBP ile ilgili çalışmaların çoğu renal ya da tübüler hasarı erken belirlemede noninvaziv bir biyobelirteç olabileceği üzerine yapılmıştır. Tian ve ark., Khodeir ve ark.'nın diyabetik olgularda yaptıkları çalışmalarda Ü-VDBP atılımının diyabetik nefropatinin erken bir belirteci olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (9,10).

Ü-VDBP ile vitamin D etkileşimini inceleyen bir araştırma Thraill ve ark.'nın çalışmasıdır. Bu çalışmada Tip 1 diyabet olgularında Ü-VDBP atılımının vitamin D yetersizliği üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada Ü-VDBP düzeyleri albuminüri ile doğru orantılı olarak tip 1 DM'li olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış. Bununla birlikte serum VDBP'nin gruplar arasında farklılık göstermediği belirtilmiştir. 25OHD yetersizliği (<30ng/ml) üzerine Ü-VDBP'nin anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ü-VDBP atılımı ile serum 1-25OHD arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Çalışmacılar buradan yola çıkarak tip 1 DM'li olgularda Ü-VDBP düzeylerinin daha yüksek olması ve Ü-VDBP ile 1-25OHD ilişkisini proksimal tübül hücrelerine VDBP-25OHD sunumunun mekanik olarak etkilendiği şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmacılar bu mekanik etkilenmenin tip 1 dm ve albuminürik olgularda vitamin D yetersizliğinin bir nedeni ya da etkili bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (112).

Çalışmamızda tüm olgu grubunda Ü-VDBP'nin serum 25OHD üzerine etki etmediğini gördük ayrıca serum VDBP ve Ü-VDBP arasında da bir ilişki yoktu. Bununla birlikte obez grupta beklenenin aksine Ü-VDBP atılımı anlamlı olarak daha az saptandı. Ayrıca obez grupta idrarla atılan mikroalbumin düzeyi de kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Bangstad ve ark.'larının, mikroalbumin atılımı üzerine etki eden faktörleri araştırdıkları bir çalışmada VKI artışı ile mikroalbumin atılımı arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde Mueller ve ark.'nın ABD'de genel popülasyonda yaptıkları çalışmada da VKI ve albumin atılımı arasındaki benzer ilişki gösterilmiştir. Çalışmacılar bu farklılığı ortostatik proteinürinin, kilo

fazlılığı olmayan adelesanlarda, kilo fazlalığı olan adolesanlara göre daha yüksek olması ile açıklamaya çalışmışlardır (113-115).

Ü-VDBP üzerine etki eden faktörler incelendiğinde yağ doku indeksi, bel kalça oranı ile anlamlı ve negatif yönde zayıf bir ilişki bulunurken, mikroalbumin/Cr ile pozitif doğrusal bir ilişki mevcuttu. Yağ dokusu Ü-VDBP ilişkisi literatürde diyabetik nefropati ile ilgili yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Ancak burada karşılaştırılan gruplar insülin kullanan ve/veya albüminüri olan olgu gruplarından oluşmaktadır. Bu çalışmalarda HbA1c, insülin, albüminüri ile ilişkili olarak Ü-VDBP düzeylerinin arttığı belirtilmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız Ü-VDBP atılımının diyabeti olmayan obez olgularda incelendiği ve serum vitamin D ve serum VDBP ilişkilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. VDBP daha önce bahsedildiği gibi proksimal tübüllerden 25OHD ile kompleks halinde, megalin- cubulin aracılığıyla, reabsorbe edilir. Burada 1 alfa hidroksilaz enziminin 1-25OHD oluşturulur ve dolaşıma salınır. Bu megalin/cubulin aracılıklı internalizasyon albümin için de en önemli geri emilim yoludur. Benzer yollardan reabsorbisyonu yapılan bu iki proteinin idrar atılım miktarlarının korele olması beklenir. Nitekim gerek çalışmalarda gerekse bizim çalışmamızda idrar albumin ve Ü-VDBP düzeyleri doğrusal pozitif bir korelasyon göstermektedir. Burada en ilginç sonuç; obez olgularda vdbp ve albümin atımlarının kontrol grubuna göre daha düşük olması ve tüm olgularda yağ dokusuyla bu parametrelerin negatif korelasyon göstermesidir. Bu durumu açıklamak için iki hipotez öne sürebiliriz. Birincisi volümetrik dilusyona bağlı obez olgularda VDBP'nin glomerüler filtrata daha az geçmesidir. İkinci hipotezimiz ise albümin atılımı ile birliktelik gösteren Ü-VDBP seviyelerinden dolayı tubuler geri emilimin, bilmediğimiz bir nedenle, daha fazla olduğudur. İkinci hipotez için tübül hücrelerinde megalin-cubulin ekspresyonunun artışının bu proteinlerin idrarla atılım farklılıklarına neden olabileceğini söyleyebiliriz. Tubüler hasarın gelişmediği durumlarda Ü-VDBP'nin gruplar arasındaki bu farklılığı destekleyecek ve nedenlerini açığa çıkaracak daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Böyle bir çalışmada idrar megalin ve cubulin düzeyleri ile serum 1-25OHD düzeylerinin incelenmesinin daha değerli sonuçlar sunabileceğini düşünüyoruz. Kanımızca burada en temel araştırma noktası, non-diyabetik obez olgularda olası megalin-cubulin ekspresyon artışının albüminin mi yoksa VDBP'nin mi atılımını engellemek için olduğunun incelenmesidir.

6. SONUÇLAR

1. Yağ dokusu tanımlayıcıları (VKİ, VKİ persantilleri, Bel kalça oranı, yağ doku indeksi) obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
2. Total kolesterol, insülin ve HOMA-IR değerleri obez grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
3. Obez ve kontrol grupları arasında serum VDBP, PTH, toplam vitamin D ve vitamin D ilişkili fraksiyonlar açısından anlamlı bir fark bulunmadı.
4. İdrarda VDBP atılımı ve mikroalbumin/kreatinin oranı obez grupta daha düşük saptanmıştır.
5. Vitamin D yeterlilik gruplarının karşılaştırılmasında, toplam 25OHD, biyoavaible 25OHD, serbest 25OHD düzeyleri anlamlı olarak farklılık gösterdi. Ancak kalsiyum, fosfor, PTH değerleri ise gruplar arasında farklı değildi.
6. Toplam 25OHD'nin biyoavaible 25OHD ve serbest 25OHD düzeyleri ile pozitif yönde güçlü bir ilişkisi bulundu. Bununla birlikte serum VDBP, Ü-VDBP/Cr, serbest 25OHD oranı ve biyoavaible 25OHD oranının toplam 25OHD ile bir ilişkisi olmadığı saptandı.
7. PTH'nın serum VDBP ile negatif yönde, biyoavaible 25OHD oranı ve serbest 25OHD oranı arasında ise pozitif yönde ilişkisi vardır.
8. Yaş etkisi sabitlendiğinde Toplam 25OHD ile VKİ persantilleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki ortaya çıkmaktadır.
9. Ü- VDBP/Cr ile VKİ, VKİ persantili, yağ doku indeksi ve bel-kalça oranı arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur. Ü-VDBP/Cr ile mikroalb/Cr arasında ise pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki vardır.
10. Vitamin D yetersizliği üzerine etkili tek faktörün cinsiyet olduğu görülmüştür. Kız çocukları erkekler çocuklara göre 4.2 kat daha vitamin D yetersizliği riskine sahip olduğu görülmüştür.

11. Çoklu analizde Ü-VDBP/Cr üzerinde etkili bağımsız risk faktörü olarak yalnızca Mikroalb/Cr bulunmuştur. Ayrıca serum VDBP ile Ü-VDBP/Cr arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı da görüldü. Mikroalb/Cr oranının yalnız başına Ü-VDBP /Cr'ndeki değişimin %22,2'sini açıkladığı görülmüştür.
12. Çalışmamız Ü-VDBP atılımının diyabeti olmayan obez olgularda incelendiği ve serum vitamin D ve serum VDBP ilişkilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.



KAYNAKLAR

1. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510–20.
2. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K and et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Mar;36(3):387-96. doi:10.1038/ijo.2011.119. Epub 2011 Jun 21. Review.
3. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets*. 2011 Jan;12(1):54-60. Review.
4. Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and hypertension: an update and review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Sep;21(5):492-9. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283557bf0. Review.
5. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013 Mar 20;5(3):949-56. doi:10.3390/nu5030949. Review.
6. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES and et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:132-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012. Epub 2013 Oct 4. Review.
7. Miraglia del Giudice E, Grandone A, Cirillo G and et al. Bioavailable Vitamin D in Obese Children: The Role of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;100(10):3949-55. doi: 10.1210/jc.2015-2973. Epub 2015 Aug 28.
8. Ashraf AP, Huisinigh C, Alvarez JA and et al. Insulin resistance indices are inversely associated with vitamin D binding protein concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):178-83. doi: 10.1210/jc.2013-2452. Epub 2013 Dec 20.
9. Khodeir S, Kotb N, Okasha K and et al. Urinary level of vitamin D-binding protein as a new biomarker for diabetic nephropathy. *J Egypt Soc Nephrol Transplant*. 2016;16(1):32.
10. Tian X, Zhao L, Ge J and et al. Elevated urinary level of vitamin D - binding protein as a novel biomarker for diabetic nephropathy. 2014;(169):411–6.

11. Anderson RL, Ternes SB, Strand K and et al. Vitamin D homeostasis is compromised due to increased urinary excretion of the 25-hydroxycholecalciferol-vitamin D-binding protein complex in the Zucker diabetic fatty rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(6):E959–67.
12. Yetgin S, Ozsoylu S, Ruacan S, Tekinalp G, Sarialioğlu F. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr.* 1989 Feb;114(2):213-7.
13. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
14. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S-6S.Review.
15. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003 Feb 1;88(2):296-307. Review.
16. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):471-8. doi: 10.1210/jc.2009-1773. Review.
17. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Jun;21(6):375-84. doi:10.1016/j.tem.2010.01.003. Epub 2010 Feb 10. Review.
18. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol.* 2011 Mar;91(2):115-24. doi: 10.2340/00015555-0980. Review.
19. Greenbaum LA, Rickets and Hypervitaminosis D. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2011.p200-209
20. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Ozmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health.* 2010 Dec 23;10:782. doi: 10.1186/1471-2458-10-782.
21. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S. Review.
22. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):26-34. doi: 10.1210/jc.2008-1454. Epub 2008 Oct 14. Review.

23. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. Review.
24. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894. Review.
25. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10;5(1):111-48. doi:10.3390/nu5010111. Review.
26. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*. 1995 Oct;38(10):1239-45.
27. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Oct;97(1-2):93-101. Epub 2005 Jul 19. Review.
28. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar;62(3):265-81. Review.
29. Bordelon, P, Ghetu M.V. and R. Langan, Recognition and management of vitamin D deficiency. *American family physician*, 2009. 80(8): p. 841-6.
30. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1730-7. Review.
31. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Mar;79(3):362-71. Review. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):890.
32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601. Epub 2012 Mar 22.

33. Karagüzel G. Vitamin D and bone. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012;8(2):24-28.
34. Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct.* 2012 Aug;30(6):445-56. doi: 10.1002/cbf.2835. Epub 2012 Apr 23. Review.
35. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Oct;63(4):954-9.
36. Rejnmark L, Lauridsen AL, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Diurnal rhythm of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein in postmenopausal women: relationship to plasma parathyroid hormone and calcium and phosphate metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2002 May;146(5):635-42.
37. Wilson RT, Bortner JD Jr, Roff A, Das A, Battaglioli EJ, Richie JP Jr, Barnholtz-Sloan J, Chinchilli VM, Berg A, Liu G, Salzberg AC, El-Bayoumy K. Genetic and environmental influences on plasma vitamin D binding protein concentrations. *Transl Res.* 2015 Jun;165(6):667-76. doi: 10.1016/j.trsl.2014.08.003. Epub 2014 Aug 27.
38. Speeckaert MM, Taes YE, De Buyzere ML, Christophe AB, Kaufman JM, Delanghe JR. Investigation of the potential association of vitamin D binding protein with lipoproteins. *Ann Clin Biochem.* 2010 Mar;47(Pt 2):143-50. doi:10.1258/acb.2009.009018. Epub 2010 Feb 9.
39. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med.* 2013 Nov 21;369(21):1991-2000. doi: 10.1056/NEJMoA1306357.
40. Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int Suppl* (2011). 2011 Sep;1(4):136-141. Review.

41. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:132-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012. Epub 2013 Oct 4. Review.
42. Bhan I, Powe CE, Berg AH, Ankers E, Wenger JB, Karumanchi SA, Thadhani RI. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2012 Jul;82(1):84-9. doi: 10.1038/ki.2012.19. Epub 2012 Mar 7.
43. Aggarwal A, Yadav AK, Ramachandran R, Kumar V, Kumar V, Sachdeva N, Khandelwal N, Jha V. Bioavailable vitamin D levels are reduced and correlate with bone mineral density and markers of mineral metabolism in adults with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jun;21(6):483-9. doi: 10.1111/nep.12638.
44. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collierone G, Ankers E, Wenger J, Karumanchi SA, Thadhani R, Bhan I. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res*. 2011 Jul;26(7):1609-16. doi: 10.1002/jbmr.387. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2012 Jun;27(6):1438
45. Jemielita TO, Leonard MB, Baker J, Sayed S, Zemel BS, Shults J, Herskovitz R, Denburg MR. Association of 25-hydroxyvitamin D with areal and volumetric measures of bone mineral density and parathyroid hormone: impact of vitamin D-binding protein and its assays. *Osteoporos Int*. 2016 Feb;27(2):617-26. doi:10.1007/s00198-015-3296-6. Epub 2015 Sep 10.
46. Bhan I. Vitamin d binding protein and bone health. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:561214. doi: 10.1155/2014/561214. Epub 2014 Jun 1. Review.
47. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;29(5):773-86. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006. Epub 2015 Jul 2. Review.

48. Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. Vitamin D Binding Protein Impact on 25-Hydroxyvitamin D Levels under Different Physiologic and Pathologic Conditions. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:981581. doi: 10.1155/2014/981581. Epub 2014 Apr 28. Review.
49. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, Jackson RD, Robbins JA, Wu C, Stanczyk FZ, LeBoff MS, Wactawski-Wende J, Sarto G, Ockene J, Cummings SR. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 19;149(4):242-50.
50. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2015.
51. Kimball S, Fuleihan GH, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45(4):339-414. doi: 10.1080/10408360802165295 . Review.
52. van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Saharan African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int*. 2011 Apr;22(4):1009-21. doi: 10.1007/s00198-010-1279-1. Epub 2010 May 12. Review.
53. Cuuran JS, Barness LA, Obesity İn; Behrman RE, Kleigman RE, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics 19. Edition; W. B. Saunders, 172-6
54. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
55. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):433-8. Review.
56. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Apr;14(2):152-9. doi: 10.1007/s11906-012-0254-y. Review.

57. Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007 Dec;120 Suppl 4:S164-92.
58. Canoy D, Bundred P. Obesity in children. *BMJ Clin Evid*. 2011 Apr 4;2011. pii: 0325. Review.
59. Martorell R, Kettel Khan L, Hughes ML and et al, Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Aug;24(8):959-67.
60. TÜİK Sağlık Araştırması, 2014.
61. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1737-48. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60171-7. Epub 2010 May 5. Review.
62. Kiess W, Galler A, Reich A, Müller G, Kapellen T, Deutscher J, Raile K, Kratzsch J. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev*. 2001 Feb;2(1):29-36. Review.
63. Skinner JD, Carruth BR, Wendy B, Ziegler PJ. Children's food preferences: a longitudinal analysis. *J Am Diet Assoc*. 2002 Nov;102(11):1638-47.
64. Cashdan E. A sensitive period for learning about food. *Hum Nat*. 1994 Sep;5(3):279-91. doi: 10.1007/BF02692155.
65. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite. *sted* 2002, cilt 11, sayı 1-8.
66. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986 Jan 23;314(4):193-8.
67. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am*. 2001 Aug;48(4):823-54, vii. Review.
68. Günöz H. Çocuk ve Adolesanlarda Obezite. *Aktüel Tıp* 2001; 6: 58- 62.
69. Zaghoul S, Al-Hooti SN, Al-Hamad N and et al Evidence for nutrition transition in Kuwait: over-consumption of macronutrients and obesity. *Public Health Nutr*. 2013 Apr;16(4):596-607. doi: 10.1017/S1368980012003941. Epub 2012 Sep 14.

70. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*. 2000 Jun;14(9):1132-8.
71. Yan J, Liu L, Zhu Y and et all. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014 Dec 13;14:1267. doi: 10.1186/1471-2458-14-1267.
72. Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr*. 2000 Oct;84(4):417-27. Review.
73. Günöz H, Saka N, Darendeliler F, et al. Büyüme, gelişme ve endokrin. In: Cantez T, editor. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*. p. 111- 114. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2003.
74. Kimm SY, Obarzanek E, Barton BA and et all. Race, socioeconomic status, and obesity in 9- to 10-year-old girls: the NHLBI Growth and Health Study. *Ann Epidemiol*. 1996 Jul;6(4):266-75.
75. Montoye AH, Pfeiffer KA, Alaimo K and et all. Junk food consumption and screen time: association with childhood adiposity. *Am J Health Behav*. 2013 May;37(3):395-403. doi: 10.5993/AJHB.37.3.12.
76. Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):01-14.
77. Günöz H. Obezite. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1*. Nobel Tıp Kitapevi, 2002;221-226.
78. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 11;159(18):2177-83.
79. Avenell A, Broom J, Brown TJ and et all. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess*. 2004 May;8(21):iii-iv, 1-182. Review.

80. Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007 Dec;120 Suppl 4:S164-92.
81. Newton AL, Hanks LJ, Ashraf AP and et all. Macronutrient intake influences the effect of 25-hydroxy-vitamin d status on metabolic syndrome outcomes in african american girls. *Cholesterol*. 2012;2012:581432. doi:10.1155/2012/581432. Epub 2012 Jun 26.
82. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K and et all. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2004 Mar;47(3):451-462. doi: 10.1007/s00125-004-1329-3. Epub 2004 Jan 31.
83. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):205-32. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.010. Epub 2013 Dec 12. Review.
84. Johnson JA, Grande JP, Roche PC and et all. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol*. 1994 Sep;267(3 Pt 1):E356-60.
85. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C and et all. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in macrophages. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):558-62. Epub 2006 Dec 23. Retraction in: *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Nov;127(3-5):444.
86. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E and et all. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis*. 2006 Feb;11(2):151-9.
87. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res*. 2008 Jul;23(7):974-9. doi:10.1359/jbmr.080420. Review.
88. Chiu KC, Chu A, Go VL and et all. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):820-5.
89. Anand Vaidya Jonathan S. Williams. Vitamin D in the Pathophysiology of Hypertension, Kidney Disease, and Diabetes: Examining the Relationship

Between Vitamin D and the Renin-Angiotensin System in Human Diseases
Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension; Brigham and Women's
Hospital; Harvard Medical School

90. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr*. 2008 Mar;47(2):87-91. doi: 10.1007/s00394-008-0700-4. Epub 2008 Mar 4.
91. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015 Apr;16(4):341-9. doi: 10.1111/obr.12239. Epub 2015 Feb 17. Review.
92. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int*. 1988 Oct;43(4):199-201.
93. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015 May;74(2):115-24. doi: 10.1017/S0029665114001578. Epub 2014 Oct 31. Review.
94. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health*. 2011 May;48(5):448-52. doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.01.011.
95. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, James WP, Wang Y, McPherson K. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2510-20. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3. Epub 2015 Feb 19. Review.
96. Nsiah-Kumi PA, Erickson JM, Beals JL, Ogle EA, Whiting M, Brushbreaker C, Borgeson CD, Qiu F, Yu F, Larsen JL. Vitamin D insufficiency is associated with diabetes risk in Native American children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Feb;51(2):146-53. doi: 10.1177/0009922811417290. Epub 2011 Oct 20.
97. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012 Jun;33(3):456-92. doi: 10.1210/er.2012-1000. Epub 2012 May 17.

98. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Lerchbaum E, Meinitzer A, März W, Zittermann A, Dekker JM. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:83-91. doi: 10.3109/00365513.2012.681972. Review.
99. Muldowney S, Lucey AJ, Paschos G, Martinez JA, Bandarra N, Thorsdottir I, Cashman KD, Kiely M. Relationships between vitamin D status and cardio metabolic risk factors in young European adults. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(2):85-93. doi: 10.1159/000324600. Epub 2011 Apr 8.
100. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):e371-9. doi: 10.1542/peds.2009-0213. Epub 2009 Aug 3.
101. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):279-85. doi: 10.1210/jc.2011-1507. Epub 2011 Nov 9.
102. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):e152-61. doi: 10.1542/peds.2012-1711. Epub 2012 Dec 24.
103. Erdönmez D, Hatun S, Çizmecioğlu FM, Keser A. No relationship between vitamin D status and insulin resistance in a group of high school students. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(4):198-201. doi: 10.4274/jcrpe.507.
104. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, Gower B, McCormick K, Franklin F. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3200-6. doi: 10.1210/jc.2009-0445. Epub 2009 Jun 23.
105. de las Heras J, Rajakumar K, Lee S, Bacha F, Holick MF, Arslanian SA. 25-Hydroxyvitamin D in obese youth across the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Jul;36(7):2048-53. doi: 10.2337/dc12-1288. Epub 2013 Jan 22.

106. Dhanasekaran N. The free hormone hypothesis: A physiologically based mathematical model. *Endocr Rev.* 1989;10(3):317–31.
107. Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, Gordon L, Bell NH. The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip, and spine in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Jun;66(6):1247-50
108. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E436-46. doi: 10.1210/jc.2010-1886. Epub 2010 Dec 15.
109. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell.* 1999 Feb 19;96(4):507-15.
110. Bennett MR, Pordal A, Haffner C and et al. Urinary Vitamin D-Binding Protein as a Biomarker of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Biomark Insights.* 2016 Jan 13;11:1-6. doi: 10.4137/BMI.S31633. eCollection 2016.
111. Doorenbos CR, de Cuba MM, Vogt L, Kema IP, van den Born J, Gans RO, Navis G, de Borst MH. Antiproteinuric treatment reduces urinary loss of vitamin D binding protein but does not affect vitamin D status in patients with chronic kidney disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012 Jan;128(1-2):56-61. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.09.002. Epub 2011 Sep 21.
112. Thrailkill KM, Jo CH, Cockrell GE and et al. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):142-9. doi: 10.1210/jc.2010-0980. Epub 2010 Oct 13.
113. Bangstad HJ, Dahl-Jørgensen K, Kjaersgaard P, Mevold K, Hanssen KF. Urinary albumin excretion rate and puberty in non-diabetic children and adolescents. *Acta Paediatr.* 1993 Oct;82(10):857-62. PubMed PMID: 8241647.
114. Mueller PW, Caudill SP. Urinary albumin excretion in children: factors related to elevated excretion in the United States population. *Ren Fail.* 1999 May-Jul;21(3-4):293-302.

115. Hogg RJ. Adolescents with proteinuria and/or the nephrotic syndrome. *Adolesc Med Clin*. 2005 Feb;16(1):163-72. Review. PubMed PMID: 15844389.

