

T.C.

İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

OBEZ YETİŞKİNLERDE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN  
HEPATOSTEATOZ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Medine SÖNMEZ

İstanbul

Aralık-2023

T.C.

İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

OBEZ YETİŞKİNLERDE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN  
HEPATOSTEATOZ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Medine SÖNMEZ

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Hüseyin ABDİK

İstanbul

Aralık-2023

## TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Hüseyin ABDİK .....

Üye Doç. Dr. Mustafa YAMAN .....

Üye Dr. Öğr. Üyesi Halime UĞUR .....

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Erhan İÇENER

Enstitü Müdürü

## **BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ**

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Obez Yetişkinlerde D Vitamini Düzeylerinin Hepatosteatoz ve İnsülin Direnci ile İlişkisi**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Medine SÖNMEZ

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, zor koşullarda dahi desteğini hiç esirgmeden yanımda olan tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Hüseyin ABDİK' e,

Tez çalışma sürecimde yardımlarıyla araştırmama destek veren, staj yaptığım dönemde edindiği bilgi ve tecrübesini hiç esirgmeden aktaran eski sorumlu diyetisyenim çok sevgili hocam Sayın Dyt. Muhammet Çağrı DEMİR' e,

Çalışmam boyunca beni destekleyen sevgili arkadaşım Dyt. Şüheda Hilal GÜVEN' e,  
Hayatımın her alanında olduğu gibi eğitim hayatım boyunca da daima yanımda olan, elimden tutan canım aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

Bu tez çalışması, 06.02.2023 tarihinde meydana gelen depremde hayatını kaybedenlere atfedilmiştir.

**Medine SÖNMEZ**

**İstanbul-2023**

## ÖZET

# OBEZ YETİŞKİNLERDE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN HEPATOSTEATOZ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

**Medine SÖNMEZ**

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hüseyin ABDİK

Aralık, 2023- 90 sayfa

Beden kütleindeki anormal artış sonrası insülin direnci ve hepatosteatoz oluşum riski artmaktadır. Bahsedilen bu hastalıklarda genellikle yetersiz D vitamini seviyelerinin görülmesi birbirleri ile bağlantılı olabileceği düşüncesini akıllara getirmektedir. Obezitenin neden olduğu insülin direncinde D vitamini eksikliği görülmekte olup hücrelerin direnç oluşturmasında etkilidir. Alkolsüz karaciğer yağlanması, alkolden bağımsız nedenler ile ortaya çıkan patolojik tablo olarak yorumlanmaktadır ve obezite ile yakından ilişkilidir. Aynı zamanda çeşitli çalışmalarda alkolsüz karaciğer yağlanması ve D vitamini arasında bir bağlantı olduğu görülmüştür. Bu araştırma, 18-63 yaş obez bireylerde (BKİ 30 kg/m<sup>2</sup> ve üstü) D vitamini düzeylerinin hepatosteatoz (NAFLD) ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak incelemeyi amaçlamıştır. Toplam 61 katılımcı çalışmaya dahil edilmiş ve D vitamini düzeylerine göre ciddi eksik, eksik, yetersiz olarak sınıflandırılmıştır. Ortalama D vitamini düzeyi 12,58 ±5,85 ng/mL olarak bulunmuştur. Katılımcıların %25,6'sında insülin direnci ve %44,2'sinde hepatosteatoz olduğu saptanmıştır. Hepatosteatoz tanılı hastaların NAFLD derecelerine göre NAFLD olmayan grup ile biyokimyasal bulguları kıyaslandığında sadece trigliserit (p: 0,00) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Sonuç olarak, D vitamini seviyelerindeki düşüşle hepatosteatoz ve insülin direnci daha fazla görülmüştür ve bireylere D vitamini takviyesi yapılmalıdır. D vitamininin obezite, hepatosteatoz ve insülin direncindeki rolü tam olarak anlaşılamamış olsa da bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı ve güncel müdahale çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, D vitamini, İnsülin Direnci, NAFLD, Beslenme

## ABSTRACT

### THE RELATION OF VITAMIN D LEVELS TO INSULIN RESISTANCE AND HEPATOSTEATOSIS IN OBESE ADULT

**Medine SÖNMEZ**

Master, Nutrition and Dietetics

Supervisor: Assoc.Prof.Dr. Hüseyin ABDİK

December, 2023- 90 Pages

The risk of insulin resistance and hepatosteatosıs increases after an abnormal increase in body mass. The fact that insufficient vitamin D levels are generally seen in these diseases suggests that they may be related to each other. Vitamin D deficiency is seen in insulin resistance caused by obesity and is effective in creating resistance in cells. Nonalcoholic fatty liver disease is interpreted as a pathologic picture caused by causes independent of alcohol and is closely associated with obesity. At the same time, various studies have shown a link between non-alcoholic fatty liver disease and vitamin D. This study aimed to retrospectively examine the relationship between vitamin D levels, hepatosteatosıs (NAFLD) and insulin resistance in obese individuals aged 18-63 years (BMI 30 kg/m<sup>2</sup> and above). A total of 61 participants were included in the study and classified as severely deficient, deficient and insufficient according to their vitamin D levels. The mean vitamin D level was 12.58 ± 5.85 ng/mL. It was found that 25.6% of the participants had insulin resistance and 44.2% had hepatosteatosıs. When the biochemical findings of patients with hepatosteatosıs were compared with the non-NAFLD group according to the degree of NAFLD, a statistically significant difference was found only between triglyceride levels (p: 0.00). In conclusion, hepatosteatosıs and insulin resistance were more common with decreased vitamin D levels and vitamin D supplementation should be given to individuals. Although the role of vitamin D in obesity, hepatosteatosıs and insulin resistance is not fully understood, more comprehensive and up-to-date intervention studies are needed.

**Keywords:** Obesity, Vitamin D, İnsülin Resistance, Hepatosteatosıs, Nutrition

# İÇİNDEKİLER

|   |          |
|---|----------|
| TEZ ONAYI.....                                      | i        |
| BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....                        | ii       |
| ÖN SÖZ.....   | iii      |
| ÖZET.....   | iv       |
| ABSTRACT .....                                      | v        |
| İÇİNDEKİLER.....                                    | vi       |
| TABLolar DİZİNİ.....                                | viii     |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                | ix       |
| KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....                       | x        |
| <b>BİRİNCİ BÖLÜM</b>                                |          |
| <b>GİRİŞ.....</b>                                   | <b>1</b> |
| <b>İKİNCİ BÖLÜM</b>                                 |          |
| <b>LİTERATÜR TARAMASI.....</b>                      | <b>3</b> |
| 2.1. Obezitenin Tanımı.....                         | 3        |
| 2.1.1. Obezitenin Prevalansı.....                   | 3        |
| 2.1.2. Obezite Sınıflandırılması.....               | 4        |
| 2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi.....                  | 5        |
| 2.1.4. Obezitenin Komplikasyonları.....             | 7        |
| 2.1.5. Obezitede Tıbbi Beslenme Tedavisi.....       | 8        |
| 2.1.6. D vitamini ve Obezite Arasındaki İlişki..... | 10       |
| 2.2. D Vitamini.....                                | 12       |
| 2.3. Hepatosteatoz (NAFLD) Nedir.....               | 15       |
| 2.3.1. Hepatosteatoz (NAFLD) Etiyolojisi.....       | 16       |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3.2. Hepatosteatoz (NAFLD) Klinik Bulgular ve Tanı.....                                 | 17        |
| 2.3.3. Hepatosteatoz (NAFLD) Patogenezi.....  | 17        |
| 2.3.4. Hepatosteatoz (NAFLD) Tıbbi Beslenme Tedavisi.....                                 | 18        |
| 2.3.5. D Vitamini ve Hepatosteatoz (NAFLD) ile İlişkisi.....                              | 19        |
| 2.4. İnsülin Direnci Nedir.....   | 19        |
| 2.4.1.İnsülin Direncinde Risk Faktörleri.....   | 20        |
| 2.4.2.İnsülin Direnci ve Obezite.....   | 21        |
| 2.4.3. İnsülin Direncinde Tıbbi Beslenme Tedavisi.....                                    | 22        |
| 2.4.4. D Vitamini ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki.....                               | 25        |
| <b>ÜÇÜNCÜ BÖLÜM.....</b>  | <b>26</b> |
| <b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>   | <b>26</b> |
| 3.1.İstatistiksel Analiz.....   | 28        |
| <b>DÖRDÜNCÜ BÖLÜM.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>BULGULAR.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>BEŞİNCİ BÖLÜM.....</b>   | <b>36</b> |
| <b>TARTIŞMA.....</b>  | <b>36</b> |
| <b>ALTINCI BÖLÜM.....</b>   | <b>46</b> |
| <b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>   | <b>46</b> |
| <b>YEDİNCİ BÖLÜM.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>KAYNAKÇA.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>EKLER.....</b>   | <b>78</b> |
| Ek 1. Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Çalışma Karar Tutanağı..... | 78        |
| Ek 2. Etik Onay Belgesi.....  | 79        |

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Obezite Sınıflandırılması

Tablo 2.2. Obezitenin Komplikasyonları

Tablo 2.3. Obezitede Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tablo 2.4. D Vitamini (25(OH)D) Düzeyleri

Tablo 2.5. İhtiyaç Durumuna Göre D Vitamini Tedavisi

Tablo 2.6. Non Alkolik Karaciğer Yağlanması Nedenleri

Tablo 2.7. İnsülin Direnci Özet Şeması

Tablo 3.1. Çalışmada Uygulanan D Vitamini (25(OH)D) Sınıflandırılması

Tablo 3.2. Çalışmaya Kabul Edilme Şartları

Tablo 3.3. Çalışmaya Kabul Edilmeme Şartları

Tablo 4.1. Katılımcıların Fiziki Muayene Bulguları ve Laboratuvar Değerleri

Tablo 4.2. İnsülin Direncine Sahip Olanların ve Sahip Olmayanların 25(OH)D Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.3. 25(OH)D Düzeyine Göre İnsülin Direnci Görülmesi

Tablo 4.4. NAFLD Görülmeyen ve NAFLD Derecelerine Göre Biyokimyasal Kan Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.5. Katılımcıların 25(OH)D Düzeyleri ile NAFLD Derecelerine Göre Sınıflandırmalarının Karşılaştırılması

Tablo 4.6. Biyokimyasal Değerlerin Korelasyonu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. 25(OH)D Düzeylerine Göre Kişi Yüzdeleri Dağılımı



## KISALTMALAR VE SEMBOLLER

|                   |  |
|-------------------|--|
| ALT               | : Alanin aminotransaminaz                              |
| AST               | : Aspartat aminotransaminaz                            |
| BKİ               | : Beden Kütle İndeksi                                  |
| DBP               | : D Vitamini Bağlayıcı Protein                         |
| DSÖ               | : Dünya Sağlık Örgütü                                  |
| GGT               | : Gama Glutamil Transaminaz                            |
| HbA1c             | : Hemogloblin A1c                                      |
| HDL               | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein                        |
| HOMA-IR           | : İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi |
| IGF-1             | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1                     |
| İD                | : İnsülin Direnci                                      |
| KVC               | : Kalp-Damar Hastalıkları                              |
| LDL               | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                         |
| LPL               | : Lipoprotein Lipaz                                    |
| miRNA             | : MikroRNA   |
| MR                | : Manyetik Rezonans                                    |
| NAFLD             | : Non- Alcoholic Fatty Liver Disease                   |
| NASH              | : Nonalkolik Steohepatit                               |
| OGTT              | : Oral Glikoz Tolerans Testi                           |
| PTH               | : Paratiroid Hormon                                    |
| T <sub>2</sub> DM | : Tip 2 Diyabetes Mellitüs                             |
| TBT               | : Tıbbi Beslenme Tedavisi                              |
| USG               | : Ultrasonografi                                       |

|                |                                    |
|----------------|------------------------------------|
| Vb.            | : Ve Benzeri                       |
| VDR            | : D Vitamini Reseptörü             |
| VLDL           | : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| µg             | : Mikrogram                        |
| cm             | : Santimetre                       |
| dL             | : Desilitre                        |
| gr             | : Gram                             |
| IU             | : Uluslararası Birim- Ünite        |
| kg             | : Kilogram                         |
| L              | : Litre                            |
| m <sup>2</sup> | : Metrekare                        |
| mg             | : Miligram                         |
| mIU            | : Miliyom Uluslararası Ünite       |
| ng             | : Nanogram                         |
| nmol           | : Nanomol                          |
| U              | : Ünite                            |
| uIU            | : Uluslararası Birim               |
| β              | : Beta                             |

# BİRİNCİ BÖLÜM

## GİRİŞ

Modernleşmeyle beraber şehirde yaşamın tercih edilmesi, refah seviyelerinin artması ve teknolojinin gelişimi görülmektedir. Bu olumlu etkilerin dışında modern insan daha stresli bir hayat yaşamaya başlamıştır ve teknolojinin gelişmesiyle beraber sedanter yaşam biçimi yaygınlaşmış, beslenme alışkanlıkları olumsuz yönde değişmiştir. Tüm bu faktörler obezitede artışa neden olmuştur ve neredeyse tüm dünyada etkisi görülmektedir (Tsai AG vd., 2019). Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 2019 yılında yaptığı Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) adlı çalışmanın verilerine göre; 15 yaş ve üzeri kişilerin %34'ünün hafif şişman, %27,8'inin obez, %3,7'sinin ise morbid obez olduğu ilan edilmiştir (TBSA, 2019). Dünya Obezite Atlasının 2022 verilerine göre ise 2030 yılında toplam 1 milyar insanın obez olacağı ve kadınlarda daha çok görüleceği belirtilmiştir (Lobstein T vd., 2022). Obezitenin sağlık hizmetlerindeki ekonomik yükünün artacağı ve 2030 yılına kadar 2 trilyon dolar olacağı ileri sürülmektedir. Bu miktarın uluslararası gayri safi yurt içi hasılasının %2,8'ine denk geleceği öngörülmektedir (Swinburn BA vd., 2019).

Obezitenin gelişimiyle beraber artan adipoz doku birden fazla hastalığa neden olmaktadır. Vücut ağırlığındaki normal olmayan artış; tip 2 diyabet, insülin direnci, kardiyovasküler ve karaciğer hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalıkla yakından ilişkilidir (Zhang X vd., 2023). Fazla besin tüketimi, obezite görülmesini tetikleyen pozitif enerji dengesi için önemli bir etmendir ve bu durum dikkate alındığında obez bireylerde genellikle mikro besin yetersizlikleri gözlemlenmektedir. D vitamini yetersizliği de bunlardan biridir. Obezite görülen bireylerde D vitamini seviyelerindeki düşüş ortak bir bulgudur (Pereira-Santos M vd., 2015). Yapılan çalışmalar obezite varlığında D vitamini takviyesinin artırılması gerektiği sonucuna varmışlardır (de Oliveira LF vd., 2020). Ancak D vitamini ve obezite arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.

İnsülin, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında önemli işlevleri olan, pankreasın beta hücrelerinde sentezlenen bir hormondur ve glikozun hücre içerisine girişinde görev almaktadır. Hücrelerin insüline olan duyarlılığın azalması sonucu hücreler insüline

gerekli yanıtı vermeyerek direnç oluştururlar. Tüm bu sürece insülin direnci adı verilmektedir (Martins FO vd., 2022). Türkiye’de insülin direnci görülme sıklığı %26,2 olarak belirlenmiştir. Erkeklerin %25,1’inde insülin direnci varken bu oran kadınlarda %28,9’a ulaşmaktadır (Kaya A vd., 2017).

Obezitenin neden olduğu insülin direncinde D vitamini eksikliği görülmektedir ve bu eksiklik hücrelerin direnç oluşturmasında etkilidir. D vitamini beta hücrelerinde insülin salınımını artırarak hücre içerisine glikoz alımını desteklemektedir (Park vd., 2016). Obezitede olduğu gibi insülin direnci ve D vitamini arasındaki ilişki de tam olarak anlaşılmamıştır. Yine de D vitamini hücre içerisindeki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonlarını artırarak insülin sentezine aracılık ettiği belirtilmektedir. Hipovitamin D-düşük D vitamini düzeyleri- olduğu durumlarda bu konsantrasyon sağlanamaz ve insülin direncine dolaylı olarak katkı sağlar (Altieri B vd., 2017). Bu görüşün yanında bir de adiponektin hormonunun insülin direncinde etkili olacağı araştırmalarla belirtilmiştir. Yeterli D vitamini düzeyleri adiponektin salgılanmasını artırır, artan adiponektinler ise insülin duyarlılığına olumlu etki gösterirler (Nimitphong H vd., 2009).

Alkolsüz karaciğer yağlanması (NAFLD), alkolden bağımsız nedenler ile ortaya çıkan patolojik tablo olarak yorumlanırken; alkole bağlı veya bağımsız şekilde karaciğerin toplam ağırlığının %5’ten fazlasında görülen yağlanma hepatosteatoz olarak ifade edilmektedir (Chalasan N vd., 2012). Hepatositlerde yağlanma artışına neden olabilecek birden fazla durum vardır. Başlıca obezite bu durumu tetiklemektedir ve dislipidemi tablolarının görülmesi de bu hastalıkta etkilidir. Aynı zamanda metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diyabet de NAFLD etiyolojisinde yer almaktadır (Çolak Y vd., 2011) (Iqbal U vd., 2019). D vitamini ile belirsizliğini koruyan bir diğer hastalık ise NAFLD’dır. Çoğu çalışma aralarında ilişki olduğunu vurgulasa da bu ilişki netlik kazanamamıştır (Zhang Z vd., 2019). NAFLD patogenezinde mikroRNA (miRNA)’ların düzensiz oldukları belirtilmiştir ve miRNA’ların düzenlenmesinde D vitamini etkilidir. D vitamini ve NAFLD arasındaki olası ilişkinin miRNA’lar olabileceği çalışmalarda belirtilmiştir (Zhang Z, Moon R vd., 2023). Obezite, insülin direnci, diyabet, hepatosteatoz gibi birden fazla hastalığın gelişmesine neden olmaktadır. Çoğu araştırmanın sonucuna göre; obezitedeki iyileşme diğer hastalıklarda da iyileşme görülmesine olanak sağlamaktadır (Caballero B., 2019).

D vitamininin bu hastalıklarda mekanizması anlaşılamamış olsa da araştırmalar doğrultusunda obezitede etkili olduğu yadsınamaz. D vitamininin son dönemlerde önemi artarak araştırmalarda daha fazla yer almıştır. Bu araştırma; obez bireylerdeki D vitamini seviyelerinin hepatosteatoz (NAFLD) ve insülin direnci arasındaki ilişkinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlamıştır.

## İKİNCİ BÖLÜM

### LİTERATÜR TARAMASI

#### 2.1.Obezitenin Tanımı

Obezite, enerji alımındaki dengesizlikler sonucu yaşamı tehdit eden yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır ve vücuda gerekli olan enerji miktarından daha fazla enerji alımı görülmektedir (Dhurandhar vd., 2021). Obezite genetik yatkınlık, çevresel müdahaleler, metabolik, davranışsal yaklaşım gibi birden fazla durumu içinde barındıran karmaşık bir hastalıktır (Upadhyay J vd., 218). Obezite varlığıyla vücuttaki birçok sistemi etkilemekte ve tip 2 diyabetes mellitus (T<sub>2</sub>DM), hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları gibi hastalıkların risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Blüher M., 2019).

Bazı obez bireylerde obeziteye eşlik eden başka bir hastalığın olmaması durumu ‘Sağlıklı Obezite’ kavramını gündeme getirmiştir. Sağlıklı obeziteyi tanımlayabilmek için obezite dışında metabolik (T<sub>2</sub>DM, hipertansiyon, dislipidemi vb.) ve kardiyovasküler hastalıklar dahil başka bir hastalığın bulunmaması gerekir. Sağlıklı obezitede Beden Kütle İndeksinin >30 kg/m<sup>2</sup> olması gerektiğine dair genel bir kanı mevcuttur. Yine de klinik uygulamalarda fazla sayıda tanı yöntemi kullanıldığı belirtilmektedir (Tsatsoulis A vd., 2020).

### **2.1.1.Obezitenin Prevalansı**

Obezite küresel anlamda bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir ve giderek artmaktadır. Bazı araştırmacılar obezite görülme sıklığının artmasından dolayı obeziteyi küresel salgın olarak da ifade etmektedirler (Jaacks LM vd., 2019). Uluslararası kuruluşların yayınladıkları bildiriye göre 2015 yılında dünya nüfusunun kabaca %39’unda fazlasının kilolu veya obez olduğu varsayılmaktadır (Chooi YC vd., 2019). Cinsiyet dağılımlarında evrensel olarak kadınlarda erkeklerden daha fazla obezite görülmüş, bu oranların kadınlarda %15 iken erkeklerde %11 olduğu rapor edilmiştir (Cooper AJ vd., 2021).

Türkiye’de 2015 yılında yapılmış bir çalışmada, 1990-2010 yılları arasında obezite prevalansının ciddi ve endişe verici bir şekilde arttığı gösterilmiştir. 1990’da obezite %18,8 iken 2010’da bu oran yaklaşık iki katına çıkarak %36’ya yükselmiştir (Erem C., 2015). Türkiye Sağlık Bakanlığı’nın 2019 yılında yaptığı Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) adlı çalışmanın verilerine göre ise; 15 yaş ve üzeri kişilerin %34’ünün hafif şişman, %27,8’inin obez, %3,7’sinin ise morbid obez olduğu ilan edilmiştir (TBSA, 2019).

Obezitenin hızla yayılmasından kaygılanan ülkeler ve uluslararası kuruluşlar bir dizi önlemler almış ve stratejiler geliştirmişlerdir. Beslenme önerileri, tüketimin daha sağlıklı yapılması için gıda ambalajlarının ön yüzünde uyarıcı etiket uygulaması, yapay trans yağlarının üretimden kaldırılması gibi girişimler mevcuttur (Malik VS vd., 2020). Kardiyovasküler hastalıkların abdominal yağlanma ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada yağlanmanın mortaliteyi artırdığı sonucuna varılmıştır (Lavie, CJ vd., 2012).

### **2.1.2.Obezitenin Sınıflandırılması**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), obezitenin Beden Kütle İndeksine (BKİ) göre sınıflandırma yapılmasını önermiştir ve rutinde sıklıkla kullanılmaktadır. DSÖ, erişkinlerde BKİ’ nin 25 ve üzerinde çıkması durumunu şişman olarak nitelendirirken 30’a eşit veya daha büyükse obez olarak sınıflandırmaktadır. BKİ, beden ağırlığının

(kg), boy uzunluğunun-metre cinsinden- karesine bölünmesiyle çıkan sonucu ifade etmektedir. BKİ sadece vücut ağırlığı hakkında fikir vermektedir (DSÖ., 2020). Güncel kılavuzların yetişkinler için BKİ gruplandırılması Tablo 2.1. de gösterilmiştir (TEMD., 2019).

**Tablo 2.1.** Obezite Sınıflandırılması (TEMD., 2019).

| <b>Gruplar</b>               | <b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> |
|------------------------------|-------------------------------|
| Zayıf                        | <18,50                        |
| Normal                       | 18,5-24,99                    |
| Fazla kilolu- Şişman         | 25,00-29,99                   |
| Pre- Obez                    | ≥30                           |
| I.Derece Obez- Hafif Obez    | 30,00- 34,99                  |
| II.Derece Obez               | 35,00-39,99                   |
| III.Derece Obez- Morbid Obez | 40,00- 49,99                  |
| Süper Obez                   | ≥50,00                        |

Obezite sadece ağırlığın fazla olması durumu değildir ve yağlanma önemlidir. BKİ, beden ağırlığıyla ilgili bilgi verirken vücuttaki toplam yağ veya yağlanmanın nerede daha fazla olduğu hakkında bilgi vermez. Bu nedenle vücut yağ ölçümleri önemlidir ve farklı teknikler kullanılmaktadır. Bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranları da obezitede değerlendirilmelidir. Bel çevresi, karın içi yağlanmanın iyi bir göstergesi olup (Klein S vd., 2004) kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 88 cm, 102 cm üzerine çıkması kalp-damar hastalıkları için de bir risk faktörüdür (Jensen MD vd., 2013). Bel/kalça oranının; kadınlarda 0.8'in erkeklerde 0.9'un üzerinde olduğu durumlarda abdominal yağlanma varlığını göstermektedir (Browning vd., 2010).

### 2.1.3.Obezitenin Etiyolojisi

Obezitenin oluşmasında en önemli unsur alınan ve harcanan enerji arasındaki dengesizliktir. Fazla enerji alımıyla beraber; beslenme tarzı, genetik, sedanter yaşam, uyku bozuklukları, bazı ilaçlara bağlı olarak gelişen ağırlık artışı, sigara- alkol tüketimi, endokrin metabolizmasında gerçekleşen bozulmalar, etnik köken ve yaş, geç gebelik, enfeksiyon ve çevresel sebepler ile psikososyal etkiler de obezite oluşumu ile ilgilidir. Tüm bu sebepler birbirleri ile ilişkili olup karmaşık bir süreci ifade etmektedir (Wright vd., 2012).

Obezite sadece yetişkinlerde değil adolesan ve çocuklarda da görülebilir fakat yaş aldıkça azalan fiziksel aktivite ve besin alımının artması obezitenin daha çok yetişkinlerde görülmesine neden olmuştur (Wang Y vd., 2012). Obezitede değiştirilemeyen tek risk faktörünün genetik faktörler olduğu belirtilmektedir. Genetik faktörlerin obezitede önemli olduğu farklı araştırmalarla gösterilmiştir (Peña-Romero vd., 2018). Obezite ile çok sayıda gen ilişkilendirilmiştir ve bu genlerden bazıları leptin sentezinde etkili rol oynayarak iştahı baskılamaktadır (Hruby A vd., 2015). Obezitenin gen aktarımı yoluyla çocukta da görüleceği araştırmalarla gösterilmiştir (Soubry A vd., 2016).

Yaşlanma ile beraber daha düşük fiziksel aktivitenin olması ve hareketlerin kısıtlılığı, yağ birikiminin artmasıyla ilişkilidir. Araştırmalarda, fizyolojide özellikle 20'li yaşlardan sonra bazal metabolizma hızının on yılda bir %2 ile %3 arası azaldığı ve yaşın ilerlemesiyle düşük kas kitlelerinin olduğu görülmektedir. Tüm bu belirtiler obeziteye neden olabilmektedir (Jura M., Kozak L., 2016). Son yılların güncel konusu olan mikrobiyota obezitede önemli olan bir diğer başlıktır. Çok sayıda araştırma obez bireylerde mikrobiyota çeşitliliğinin azaldığını göstermektedir (Denou E vd., 2016). Uyku düzeni ve yeme alışkanlıkları arasında çeşitli bağlantılar vardır. Uyku süresinin yeterli olmayışı fazla enerji alımı ile sonuçlanmaktadır. Gıdaların daha ulaşılabilir ve tatlandırılmış olması uyanıkken kalori alımını artırmaktadır (Chaput J.P., 2014).

Bireyler buldukları psikolojik duruma göre yeme alışkanlıklarını değiştirebilmektedirler. Stres varlığında bazı bireyler daha fazla gıda alımına ihtiyaç duyarken bazıları gıda alımını azaltmaya yönelebilirler. Gıda alımında artış yapmaya

yönelenler; daha çok tatlı, yüksek yağlı gıdaları tercih etmektedirler. Sergilenen bu tavrın ödüllendirme ve rahatlama amacı taşıyabileceği belirtilmektedir (Dallman, M. F., 2010). Tıkınırcasına yeme sendromu, kısa sürede anormal miktarda yemek yeme olarak tanımlanmaktadır ve obezitede etkili olan diğer psikolojik durumdur. Kaygı, depresyon, öfke ve yalnızlık gibi hisler tıkınırcasına yemeyi tetikleyebilir (Ricca V vd., 2009).

#### 2.1.4.Obezitenin Komplikasyonları

Obezite, varlığıyla beraber birçok hastalığın oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Artan adipoz doku ve fiziksel inaktivite ile sistemler etkilenmekte ve metabolik sorunlar meydana gelmektedir. Başlıca; insülin direnci (İD), tip 2 diyabet, karaciğer hastalıkları, hipertansiyon, kalp-damar hastalıkları (KVC) olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol alır (Malnick vd., 2006). Obezitenin komplikasyonları Tablo 2.2. de verilmiştir.

**Tablo 2.2.**Obezitenin Komplikasyonları (Kalan, I., & Yeşil, Y. (2010))

|   |   |
|---|---|
| 1. Metabolik-hormonal komplikasyonlar   | 2. Kardiyovasküler sistem hastalıkları  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolik sendrom</li> <li>• Tip 2 diyabet</li> <li>• İnsülin direnci, hiperinsülinemi</li> <li>• Dislipidemi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serebrovasküler hastalık</li> <li>• Konjestif kalp yetersizliği</li> <li>• Koroner kalp hastalığı</li> </ul> |
| 3. Solunum sistemi hastalıkları   | 4. Sindirim Sistemi Hastalıkları  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obezite-hipoventilasyon sendromu</li> <li>• Uyku- apne</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safra kesesi hastalığı</li> <li>• Karaciğer Hastalığı</li> <li>• Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı</li> </ul> |
| 5. Kanser   | 6. İmmün sistem fonksiyon bozuklukları  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meme</li> <li>• Kolon</li> <li>• Safra kesesi</li> <li>• Prostat</li> </ul>  |   |
| 7. Cilt hastalıkları  | 8. Cerrahi komplikasyonlar  |
| 9. Polikistik Over Sendromu   | 10. Psiko-sosyal komplikasyonlar  |

Obeziteye bağlı gelişen dislipidemi; kolesterol ve trigliserit düzeylerinin plazmada fazla olması durumudur. Buna bağlı olarak HDL düzeyleri azalırken LDL düzeyleri artmaktadır. Adipoz dokuda anormal bir şekilde serbest yağ asitlerinin salınımıyla lipoprotein lipazın etkinliği düşer ve bu durum VLDL üretiminin hızlanmasına neden olur. Böylelikle karaciğerde bulunan şilomikronların lipolizini baskılar. Tüm bu süreçler sonrasında yüksek trigliserit yani hipertrigliserit tablosu görülür. Aynı zamanda yağ dokusunda sentezlenen inflamatuvar moleküller (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 gibi) dislipidemi oluşumunda etkilidir (Vekic J vd., 2019). Serbest yağ asitlerinin plazmadaki anormal düzeyleri kas ve karaciğer hücrelerinde lipotoksititeye yol açar (Vázquez-Jiménez vd., 2017).

Obezite, yağ dokunun adipokinler üretip insülini bu şekilde baskılaması T<sub>2</sub>DM gelişmesine katkıda bulunur (Arner P., 2003). İstatiksel analizler T<sub>2</sub>DM'li hastaların yaklaşık %60-90 obez olduğunu göstermekte olup obezite ile beraber T<sub>2</sub>DM oluşumunun da hızlandığı kanısına varmışlardır (Stumvoll M vd., 2005). Toplam beden ağırlığının %5 $\geq$  kilo kaybıyla glisemik kontrol sağlanmakta ve oral diyabetik ajanlara duyulan ihtiyaç azaltılmaktadır (Aras M vd., 2021).

Metabolik sendrom (MS), yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bireyleri tanımlamada kullanılır. MS; hipertansiyon, İD, dislipidemi ve obeziteyi içinde barındırır. Obezite, metabolik sendromun en önemli risk faktörüdür. Obezitenin artması metabolik sendromun da artış göstermesine neden olur (Eley VA vd., 2021).

Obezite ve uyku bozuklukları çift yönlü bir nedensellik ilişkisi ile bağlantılıdır. Yani uyku sorunları mı obeziteye neden olur yoksa obezite mi uyku bozukluklarına yol açar sorusuna her ikisi de olarak cevap verilmektedir. Obezitede boyun çevresinde artan yağlanma üst solunum yollarını olumsuz etkileyerek uyku esnasında apne görülmektedir (Rodrigues GD vd., 2021). Tokluk ve açlık durumlarında salgılanan leptin, ghrelin, peptid-YY gibi hormonların yeterli salgılanması uyku süresine bağlı olarak değişmektedir. Uyku süresinin yetersiz olduğu durumlarda ghrelin artarken leptin düşer bu da bireyde açlığın artmasına neden olur. Uyku süresinin yeterli olması iştah hormonlarının düzenli çalışmasını sağlamaktadır (Chaput JP vd., 2023).

Obezitede hormonal, inflamatuvar ve endotelial gibi farklı değişimler vardır. Bu değişimler hipertansiyon oluşumuna zemin hazırlamakla beraber kardiyovasküler hastalıkların oluşma riskini de artırır. Ağırlık artışı ile birlikte kan basıncı da artmaktadır. Obeziteye sahip kişilerde yağlanmanın artmasıyla hipertansiyon görülme olasılığı 3,5 kat artmaktadır (Seravalle G., Grassi G 2017).

### 2.1.5.Obezitede Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi, multidisipliner bir ekiple yapılmalı ve diyetisyenler bu ekipte muhakkak yer almalıdır. Diyet programları verilirken sadece hastanın kilo vermesine odaklanmak yanlış bir yönelimdir. Bireyin hem yaşam kalitesini artıracak hem de daha sağlıklı olabileceği tedavi yöntemleri birincil hedef olmalıdır. Obezitenin beslenme tedavisinde birçok seçenek bulunmalıdır, diyetisyen hastanın tüm durumunu (Diğer hastalıkların varlığı, sosyoekonomik durum, psikolojik durum, fiziksel aktivite vb.) değerlendirerek hastaya özgü bir beslenme programı oluşturmalıdır. Enerji kısıtlamasına yönelik uygulamalar başarılı olsa da kilo kaybının kalıcı ve sürdürülebilir olabilmesi için yaşam tarzı değişikliklerine ihtiyaç vardır (Hassapidou M vd., 2023). Güncel kılavuzlara göre obezite tıbbi beslenme tedavisi önerileri Tablo 2.3.'de sıralanmıştır.

**Tablo 2.3.** Obezitede Tıbbi Beslenme Tedavisi (Morgan-Bathke M vd., 2023)

- Hastanın beslenme öyküsü alınmalı, eşlik eden hastalıklar belirlenmelidir.
- Besin alerjisi, fiziksel aktivite durumu değerlendirilmelidir.
- Hastalara yeterli ve dengeli beslenme eğitimi verilmelidir.
- Hastaya uygun diyet tarzı seçilmelidir.
- Ağırlık kaybı amaçlanarak enerji açığı oluşturulmalıdır. Ağırlıkta %10'luk bir kayıp obezitede ve eşlik eden hastalıklarda iyileşme sağlamaktadır.
- Obez bireyler fiziksel aktivitelerini artırmak için ilgili birimlere yönlendirilmeli ve egzersiz yapmaya teşvik edilmelidir.
- Ağırlık kaybı sonrası kas kitlerinin azalmaması için karbonhidrat-protein-yağ oranlarının dengeli olması gerekmektedir.

Obezite tıbbi beslenme tedavisinde (TBT) farklı diyet modelleri uygulanmaktadır. Akdeniz diyeti, aralıklı oruç, az yağlı ve düşük karbonhidratlı diyet modelleri örnek olarak gösterilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kuruluşlar erişkinler için; toplam enerjinin %45-65'i karbonhidrat, %10-35'i protein, %20-35'i yağlardan gelmesi gerektiği görüşündedir. Doymuş ve trans yağlar ise sınırlandırılmalıdır (Manore, M. M., 2005). Düşük yağ içeren diyetler, toplam enerjinin %10-20 'sinin yağlardan alındığı diyet yaklaşımıdır ve Pritikin Ornish gibi diyetler örnek olarak gösterilebilir. Yapılan çalışmalara göre bu tür bir program uygulandığında kısa sürede ağırlık kaybı görülmektedir. Kısa sürede sonuç alınmasının en büyük nedeninin doymuş yağ alımını azaltmak olduğu belirtilmiştir. Bazı çalışmalar düşük yağlı diyetlerin kardiyovasküler hastalık riskini düşürdüğünü göstermiştir. Fakat diyetle yağ içeriğinin düşmesi ile alınan karbonhidrat miktarı artabilir bu durum da kardiyovasküler hastalık riskini artırabilmektedir. Aynı zamanda bu diyet yaklaşımlarında lif içeriği yüksek besinlerin tüketimi artabilmektedir ve alınan fazla lifler kalsiyum, demir ve çinkonun emilimini olumsuz yönde etkilemektedir (Schwingshackl L vd., 2013, Baysal Y vd., 2017).

Düşük karbonhidrat içeren diyetlere ketojenik diyet örnek olarak gösterilebilir. Ketojenik diyet uygulamasında karbonhidrat alımı ketozis oluşumu için düşürülmektedir. Ketozisle beraber yağlar enerji için kullanılmaktadır. Günlük kalori ihtiyacının yaklaşık %70'i yağlardan karşılanırken %10'u karbonhidratlardan karşılanmaktadır. Bu diyet yaklaşımında kilo kayıpları, glisemik iyileşme ve trigliserit düzeylerinde azalma görülür fakat ketozise bağlı baş ağrıları, kas krampları gibi olumsuz etkiler göz önünde bulundurulmalıdır (Choi YJ vd., 2020).

Akdeniz diyeti daha çok sebze-meyve ve tahılların diyete daha fazla dahil edilmesiyle oluşurken kırmızı ete daha az yer verilmiştir (Muscogiuri G vd., 2022). Akdeniz diyetinin obezitedeki etkilerini inceleyen çalışmalar, akdeniz diyetinin diğer diyetlere göre kilo vermede ve BKİ' nin düşmesinde daha etkili olduğunu, geri kilo alma riskinin de daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır (Dominguez LJ vd., 2023).

Kalori kısıtlamasıyla birlikte aktif fiziksel aktivite, kilo kontrolünü daha iyi sağlamaktadır. Güncel rehberler haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta veya 75

dakika yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz ve haftada en az iki kez tüm kas gruplarını çalıştırmayı içeren direnç egzersizlerini önermektedir (Celik O vd., 2021).

Günümüzde detoks diyetleri popülerlik kazanmıştır ve birçok kişi tarafından uygulanmaktadır. Detoks diyetleri en fazla 2 hafta süren diyetlerdir ve kilo kaybıyla sonuçlanmaktadır. Ancak verilen kiloların yanında vücutta bazı olumsuz değişimler görülmektedir ve literatürde 60 ölüm vakası bildirilmiştir. Çok düşük kalori tüketimi de detoks diyetleri arasına girmekte olup kortizol de dahil stres hormonlarının artmasına neden olur. Öyle ki kalori alımı artırıldığında bile kortizol seviyelerindeki artış devam etmektedir (Obert J vd., 2017).

#### **2.1.6. D Vitamini ve Obezite Arasındaki İlişki**

Obezitede D vitamini eksikliği çok sık görülmektedir. Birbirleri ile bağlı olan bu iki durum çalışmalarda da büyük ilgi uyandırmıştır. D vitamini eksikliğinin sonucu obezite midir yoksa obezite D vitamini eksikliğine mi neden olur sorularına cevap aranmaktadır (Pourshahidi L. K., 2015). Fakat fazla kilo ile D vitamini arasındaki ilişkiyi açıklayacak mekanizmalar tam anlamıyla anlaşılmış değildir. Olası beyanlar D vitamini reseptörü olan VDR' nin obezite ile ilişkisinin bulunması yönündedir. Başka bildirilere göre ise yetersiz D vitamininin; paratiroid hormon (PTH) seviyelerini etkileyeceğini, kalsiyumun vücut yağ depolarına iletimini artırarak adipoz dokuda artışa sebep olacağı yönündedir (Hjelmsaeth J vd., 2009).

Obez ve normal kilolu olanlarda serum D vitamini düzeyleri arasında pek bir farklılık bulunmasa da obez veya fazla kilolu kişilerde D vitamini daha büyük bir bölüme yayılır ve konsantrasyonları daha hızlı tükenir. Obezite varlığında D vitamini kas, karaciğer bölümleri ve adipoz dokuya gider (Walsh JS vd., 2017, Botella-Carretero JI vd., 2007). Yeterli D vitamini vücutta leptin sentezini baskılamaktadır. Yetersiz D vitamini durumlarında leptin sentezi baskılanamaz ve iştahta artışlar görülebilir bu durum da obezite için risk faktörüdür (Khwanchuea R vd., 2022).

Armin Zitterman ve arkadaşlarının D vitamini takviyesi ile ilgili yapmış oldukları bir çalışmada; katılımcılardan belli bir gruba 83 µg/gün D vitamini verilmiş ve takviye

almayan grupla karşılaştırmışlardır. Kilo kaybının, takviye alan grubun plasebo grubuna göre önemli ölçüde değişmediğini belirtirken takviye alan grubun trigliserit düzeylerinde apaçık bir düşüş gözlemlendiğini bildirmişlerdir (Zittermann A vd., 2009). Yapılan başka bir çalışmada ise D vitamini düzeylerinin; serum trigliserit seviyeleri arasında ters orantılı olduğunu, kolesterol seviyeleriyle doğru orantılı olduğunu saptamışlardır (Botella-Carretero JI vd., 2007). Obezlerde D vitamini takviyesi ile birlikte kalsiyum takviyesinin verildiği bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaya normal kilolu, fazla kilolu veya obez kadınlar dahil edilip 15 hafta boyunca takip edilmiştir. Sonuçlara göre, LDL seviyelerinde önemli düşüşler görülürken HDL düzeylerinde artışlar gözlemlenmiş aynı zamanda katılımcıların 15 haftalık süreçte kilo kayıpları yaşadığı gösterilmiştir (Major GC vd., 2007). Yine obezlerde D vitamini takviyesinin lipit profilini araştıran bir çalışmada, sonuçlar diğer araştırmalardan farklı çıkarak D vitamini takviyelerinin lipit profillerini değiştirmede bulunmuştur (Wamberg L vd., 2013). D vitamini ve obezite ile ilgili çalışma yapan toplam 8 makaleyi inceleyen bir derlemenin sonuçlarına göre D vitamini ve obezitede arasında; çalışmaların ikisinde pozitif bir korelasyon, üçünde daha düşük bir ilişki bulunmuşken diğer üç çalışmada kontrollü kilo alımı ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Genel sonuç ise eksikliğin obezite oluşumu sürecinde etkisi olduğu yönündedir (Pereira M vd., 2021).

ABD’de çocuklar üzerinde obezite ve D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmada, D vitamini eksikliğinin erkek çocuklarda obeziteye yatkınlığı kız çocuklarda ise insülin direncine yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir (Fu Z, Xu C vd., 2019).

## **2.2.D Vitamini**

D vitamini, yağda çözünen bir steroid gruptur. D vitamini reseptörleri pankreasın beta ( $\beta$ ) hücrelerinde, periferde, insüline yanıt oluşturan adipoz dokuda, iskelet kaslarında ve bağışıklık sisteminde bulunmaktadır (Mezza T vd., 2012).

D vitamini vücutta sentezlendikten sonra dokularda D vitamini reseptörü olan VDR aracılığıyla etki göstermesi bununla birlikte geri bildirim kontrolünün bulunması gibi

özelliklerinin varlığı hormon olmamasına rağmen hormon gibi davranmasının nedenlerindedir. Bu şekilde de vücuttaki birçok mekanizmayı etkileyebilmektedir. D vitamini; kalsiyum ve fosfat emilimini artırmak, paratroid bezinden PTH salınımı ve sentezini azaltmak, kemik rezorbsiyonunda artışa sebep olmak, insülin yapımını artırmak, renin sentezini azaltmak, miyokardial kontraktiletiyi artırmak için görev yapmaktadır (Öngen B., Kabaroğlu vd., 2008). D vitamini yukarıda belirtilen fonksiyonları dışında bağışıklık sistemi düzenleyicisidir. T hücreleri, antijen hücreleri ve makrofajlar D vitamini reseptörüne sahiptirler (Ismailova A vd., 2022).

D vitamininin vücuttaki endojen sentezi, deride 7- dehidrokolekalsiferolün güneş ışığına fazla maruz kalması ile oluşmaktadır. Oluşan bu sentez sonrasında epidermiste 7- dehidrokolesterole dönüşmektedir. 7-dehidrokolesterol oluşuktan sonra karaciğere taşınır ve karaciğerde 25- hidroksi vitamin D<sub>3</sub> formuna yani 25(OH)D<sub>3</sub>' e dönüştürülür. D vitamini gereksinmesinin yalnızca %10'u alınan besinlerle karşılanabilmektedir bu yüzden dışarıdan alınması gereken vitaminlerdendir. Beslenme ile alınan D vitamini D<sub>2</sub>'dir ve vücuda alındıktan sonra tekrar karaciğere taşınır (Wacker M., Holick MF., 2013).

Karaciğere taşınan D<sub>2</sub>, 25-Hidroksilaz enzimi vasıtasıyla 25-hidroksi vitamin D<sub>2</sub>'e (25(OH)D<sub>2</sub>) dönüşür ve bu form D vitamini depo formudur. 25(OH)D<sub>2</sub> D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek parankimine taşınır. Böbrek proksimal tübül hücrelerine gelen bu form 1-alfa hidroksilaz aracılığıyla 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>'e [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] diğer adıyla kalsitriole dönüşmektedir ve D vitaminin vücuttaki en aktif formu olarak görev almaktadır (Bikle D., 2015). Dolaşıma katılan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hücre zarı ve sitoplazmayı geçerek çekirdeğe gelir. D vitamininin dokulara taşınmasının ardından hücre içindeki etkisini çekirdekte olan VDR ile göstermektedir. D vitaminin aktifleşmesiyle böbreklerden kalsiyum ve fosfat bağırsaklardan ise fosfat emilimi artar (St- Arnaud., 2008).

Vücutta D vitamini düzeylerinin yeterli, eksik veya yetersiz olduğunu anlayabilmek için kanda 25(OH)D konsantrasyonlarına bakılması gerekmektedir. Diğer formlar yerine serum 25(OH)D düzeylerine bakılmaktadır. Bunu sebebi; bu formun yarılanma ömrünün 2 ila 3 hafta arasında değişkenlik göstermesidir. Bu formun aksine

1,25(OH)<sub>2</sub>D formu yarılanma ömrü 4-6 saat olduğundan ideal ölçüm için uygun görülmemektedir (Binkley NC., Holick MF. vd., 2011). D vitamini eksikliği, yetersizliği ve yeterli olduğu aralıkların belirlenebilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Güncel kılavuzların fikir birliğine göre; 25(OH)D düzeyi 30 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 30 ile 50 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 50-70 ng/mL arasında ise iskelet sağlığı açısından en uygun düzey olduğu sonucunu bildirmişlerdir (Tablo 2.4.) (Giustina, A vd., 2020).

**Tablo 2.4.** D Vitamini (25(OH)D) Düzeyleri

| Serum 25(OH)D <sub>3</sub> Düzeyi ng/mL | Değerlendirme |
|---|---------------|
| <12                                     | Eksiklik      |
| 12-20                                   | Yetersizlik   |
| 20-50                                   | Yeterli       |

Bir araştırmada, D vitamini eksikliğinin görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde %24, Avrupa'da %40,4 ve Kanada da %36,8 olarak belirlenmiş ve birçok ülkenin bu verileri olmadığı için çalışmaya dahil edilemediği belirtilmiştir (Cashman K.D., 2020). Yetersiz D vitamininin bu kadar yaygın olmasında; güneş kremi kullanımı, kolları kapatacak şekilde giyinme, etnik köken, mevsim ve yanlış güneşlenme alışkanlıkları, coğrafi konum, gebelik gibi sebepler sayılabilmektedir (Holick M.F., 2017).

Normal şartlarda D vitamininin %90-95 gibi büyük çoğunluğu güneş ışınları ile sentez edilir. Bunun yanı sıra bazı besinlerde de D vitamini bulunmaktadır. Bu besinler; morina balığının karaciğeri, diğer yağlı balık türleri (somon, uskumru, sardalya vb.), süt, yumurta sarısı, tereyağı, yulaf, mantar ve bitter çikolata olarak sıralanabilir. Bu besinler arasında D vitamininden en zengin besinin morina balığının karaciğeri olduğu gösterilmiştir. Belirtilen gıdalarda D vitamini bulunmasına rağmen vücudun günlük ihtiyacının besinler aracılığıyla karşılanamayacağı unutulmamalıdır (Benedik E., 2022).

D vitamininin; otoimmün hastalık, bulaşıcı hastalıklar, kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar süreçler ve karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere birçok hastalık

patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda D vitamini yetersizliğinin yetişkinlerde ve ergenlerde obezite ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (Geier A., 2011).

D vitamini yetersizliği bulunan erişkinlerde D vitamini replasman tedavisi önem arz etmektedir fakat son dönemlerdeki güncel kılavuzlar günlük ihtiyaç konusunda net olarak bir fikir birliğine varabilmiş değildir. Kılavuzların genel kanısı hastalığa özgü olarak değişen D vitamini takviyeleridir ve bu şekilde daha iyi D vitamini konsantrasyonlarının olacağı konusunda güçlü konsensus vardır. D vitamini eksikliği belirlenen hastalarda replasman tedavisinin başlangıç aşaması serum 25(OH)D düzeylerine göre belirlenmektedir (Pludowski P vd., 2022). Sağlıklı bireylerde günlük 4000 IU D vitamini takviyesinin hiperkalsimeye neden olabileceğinden bu doz riskli olarak kabul edilmektedir. Yapılan bazı araştırmalar günlük alınabilecek en yüksek dozun 3800 IU olduğunu göstermişlerdir ve bu riske dikkat edilmelidir. Araştırmalarda genel anlamda kabul gören takviye dozu ise 800-1000 IU olarak belirlenmiştir (Rizzoli R., 2021). Polonya’da D vitamini yetersizliğine bağlı verilen önergede de günlük alınabilecek en yüksek dozun 4000 IU olduğu belirtilmiştir. Herhangi bir hastalığı olmayan 18-65 yaş arası bireylerde günlük alınması gereken D vitamini referans aralıkları ise 1000-2000 IU’dur (Pludowski, P., Kos-Kudła vd., 2023).

Obezite varlığında D vitaminine duyulan ihtiyacın arttığı iyi bilinmektedir. Obezite varlığında günlük önerilen düzeyden 2-3 kat daha fazla takviye yapılması gerektiği çalışmalarda gösterilmiştir (Pludowski, P., Takacs, I. vd., 2022). Aynı zamanda obezitede D vitaminleri öncüsü olan kalsifediolün takviye olarak verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bunun nedeni ise araştırmalarda uzun vadede kalsifediol takviyesinin daha etkili olması ve herhangi bir toksisitesinin bulunmaması sonucuna ulaşılmasıdır (Pérez-Castrillon JL vd., 2022).

2018 yılında yapılan uluslararası bir kongrenin konsensüs beyanlarına göre 50-125 nmol/L D vitaminin (25(OH)D) yeterli olduğu bildirilmiştir (Sempos C vd., 2018). İhtiyaç durumuna göre D vitamini replasman tedavisi Tablo 2.5. te gösterilmiştir. Bu bilgi, Orta ve Doğu Avrupalı Uzmanların Konsensüs Beyanı’na dayandırılmıştır (Pludowski, P., Takacs, I. Vd., 2022).

**Tablo 2.5.** İhtiyaç Durumuna Göre D Vitamini Tedavisi

| Grup  | Günlük İhtiyaç | Tedavi  |
|---|----------------|---|
| >18 yaş   | 800–2000 IU    | 800–2000 IU   |
| Obez ve emilim bozukluğu olan kişiler             | 6000–10.000 IU | Doz 2-3 kat artırılmalıdır.   |
| Acil D vitamini takviyesinin yapılması durumlarda |                | 4-12 hafta boyunca başlangıçta 6000 IU/gün<br>800-2000 IU/gün ile devam ettir |

### 2.3.Hepatosteatoz (NAFLD) Nedir?

Alkolsüz karaciğer yağlanması (NAFLD), alkolden bağımsız nedenler ile ortaya çıkan patolojik tablo olarak yorumlanırken; alkole bağlı veya alkolden bağımsız bir şekilde karaciğerin toplam ağırlığının %5'ten fazlasında görülen yağlanma karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır (Chalasanı N vd., 2012). NAFLD; karaciğer fibrozu, siroz, karaciğer tümörlerine kadar gidebilen klinik bir tablodur ve önemsenmelidir. Dünya çapında yaygın bir şekilde görülen karaciğer hastalığıdır (Bellentani S vd., 2000). İnflamasyon varlığına göre iki başlık altında incelenebilir;

1-Nonalkolik Karaciğer Yağlanması (Nonalkolik steatoz): Karaciğerde yalnızca yağlanmanın olup inflamasyonun görülmediği tablodur.

2-Nonalkolik Steohepatit (NASH): Alkole bağımlı olmayan karaciğer yağlanması ile birlikte çeşitli komplikasyonların (infiltrasyon, karaciğer fibrozisi, hepatositlerde balonlaşma) oluşmasıdır (Siddiqui MS vd., 2012).

2019 yılında yayınlanan rapora göre; NAFLD görülme sıklığı küresel anlamda giderek artış göstermektedir. Obezite, diabetes mellitus, İD, metabolik sendrom gibi hastalıkların artışı NAFLD' nin artması ile ilişkilendirilmiştir. Toplam nüfusun %25'inde nonalkolik karaciğer yağlanması görüldüğü varsayılmaktadır ve en çok rastlanan karaciğer hastalığıdır. Ortadoğu'da NAFLD görülme sıklığı %31,79 olarak verilmişken Türkiye'de 113.239 hastanın incelenmesi sonrası prevalans %48,3 olarak

belirlenmiştir. Yine bu rapora göre Türkiye’de diyabet ve obezitenin artışına bağlı olarak NAFLD görülme sıklığının arttığı bilgisi de verilmiştir (Younossi Z, Tacke F vd., 2019).

### 2.3.1.Hepatosteatoz (NAFLD) Etiyolojisi

NAFLD etiyojisinde birçok unsur bulunmaktadır. Konjenital nedenler, yaşam tarzı ile ilgili etkenler, bazı ilaçlar; obezite, hiperlipidemi ve diyabet de risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. NAFLD nedenleri Tablo 2.6.’ da gösterilmiştir (Çolak Y vd., 2011) (Iqbal U vd., 2019).

**Tablo 2.6.** Non Alkolik Karaciğer Yağlanması Nedenleri (Çolak Y vd.,2011)

| <b>Klinik</b>   | <b>İlaç</b>       | <b>Yaşam Tarzı</b>   |
|---|-------------------|--|
| T <sub>2</sub> DM   | Glikokortikoidler | Demografik özellikler- yaş, genetik yatkınlık                                    |
| İnsülin Direnci<br>Malnütrisyon<br>Glikojen Depo Hastalıkları | Aspirin           | Yüksek yağlı ve kalorili, doymuş ve trans yağ içeriğinden zengin beslenme biçimi |
| Obezite   | Tetrasiklin       | Fiziksel aktivite  |
| Endokrin hastalıkları<br>PCOS, Hipotiroid                     | Östrojenler       |  |

Metabolik sendrom; obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve düşük HDL düzeylerini içeren bir hastalıktır. Metabolik sendromunun sonucu karaciğer yağlanması kabul edilir ve iki hastalık arasında doğrudan bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (Del Ben vd., 2014). Yapılan bir araştırmada; metabolik sendromlu bireylerde yaş, cinsiyet ve BKİ’ den bağımsız olarak sendrom görülmeyenlere göre daha fazla karaciğer yağlanması olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Kotronen A vd., 2007). Metabolik sendrom ve NAFLD arasındaki ilişkiyi inceleyen bir dizi çalışmanın ortak sonucu, NAFLD varlığının metabolik sendromun gelişiminin önemli bir belirleyicisi olduğu yönündedir (Lonardo A vd., 2015).

NAFLD ile ilişkilendirilen diğer hastalık ise obezitedir ve obezlerin yaklaşık %80'inde karaciğer yağlanması vardır. Obezite ile NAFLD arasındaki bağlantı hala netlik kazanmamış olsa da yağ metabolizmasında gerçekleşen bozukluklar süreci etkilemektedir (Milić S vd., 2014). Asya'da obezite ve NAFLD arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; Çin, Hindistan, Japonya, Kore'de sırasıyla %15-40, %30, %25-30, %27 NAFLD olduğu belirlenmiştir (Fan vd., 2017).

### **2.3.2.Hepatosteatoz (NAFLD) Klinik Bulgular ve Tanı**

Hastaların çoğunda herhangi bir belirti görülmezken bazı hastalarda yorgunluk ve halsizlik olabilir. En yaygın görülen semptom ise sağ göğüs kafesine doğru ilerleyen ağrıdır. Normal ağırlıkta ve hastalığı olmayan bireylerde NAFLD görülmesi olasıdır. Karaciğerde oluşabilecek herhangi bir hastalığın tanısında karaciğer fonksiyon testleri kullanılmaktadır. Transaminaz yüksekliği genellikle ilk saptanan biyokimyasal bulgudur fakat bazı hastalarda transaminaz değerleri referans aralıkları içerisinde olabilir (Alphan EM vd., 2018). Alanin transaminaz (ALT) ve aspartat aminaz (AST) oranının ALT/AST > 1 in altına düşmez ve bu orantı alkolik karaciğer hastalığında ayırıcı özellik olarak kullanılır. AST/ALT; Beden kütle indeksi, diyabet ve bel çevresi göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmalıdır (Hyder vd., 2013). Diğer karaciğer fonksiyon testleri olan alkalenfosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) enzimlerinin değerleri kimi hastada yüksek seyredebilir (Alphan EM vd., 2018). Karaciğer laboratuvar bulgularının yanı sıra var olan diğer hastalıklar da araştırılmalıdır. İnsülin direnci ve diyabet, hiperlipidemi NAFLD tablosunda önemli olduğu için HOMA, HbA1c, trigliserit, kolesterol gibi değerlere de bakılmalı ve birlikte değerlendirilme yapılmalıdır (Hyder vd., 2013).

Tanıda radyolojik görüntülemelerden de faydalanılır. Ultrasonografi (USG), daha ucuz ve ulaşılabilir olmasından dolayı sıklıkla tercih edilir. Diğer radyolojik görüntüleme olan Manyetik Rezonans (MR) ise yağlanmayı kesin olarak tespit etmektedir. Bu yöntemler karaciğerdeki yağ tespitini kesin olarak yapsa da fibrozisi tespit etmede eksik kalır (Ajmera vd., 2021).

### **2.3.3.Hepatosteatoz (NAFLD) Patogenezi**

Karaciğer yağlanması patogenezi elde olan verilere rağmen net bir şekilde anlaşılammış olsa da Day ve James tarafından öne atılan two hits (çift vuruş) görüşü günümüzde kabul görmektedir (Day CP, James Of, 1998). İlk vuruş; karaciğer hücrelerinde yağ asitlerinin birikmesiyle basit yağlanmanın olmasıdır. İnsülin direnci, steatoz oluşumu karaciğerdeki ilk darbedir. İkinci vuruş; nekroinflamatuvar ve NASH gelişimi bu gruba girmektedir. Oksidatif stres varlığı, yağ metabolizmasında oluşan bozukluklar, normal olmayan sitokin sentezi gibi etmenler süreci hızlandırmaktadır (Hashimoto vd., 2013).

İki vuruş hipotezi dışında son zamanlarda çoklu isabet varsayımı da gündeme gelmektedir. Çoklu isabet varsayımına göre; beslenme biçimi, kalıtsal ve çevresel etmenler İD gelişmesine, yağ dokularının çoğalması obezite oluşumuna ve mikrobiyota değişikliğine yol açabilir. Bu durum, aynı anda birden fazla faktörün varlığıyla karaciğerde yağlanma ve inflamasyon olmasına öncülük etmektedir (Buzzetti E vd., 2016).

### **2.3.4.Hepatosteatoz (NAFLD) Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları NAFLD hastalığının seyrini diyet içeriğine bağlı olarak olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilmektedir. BKİ' nin artması, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve kalori alımındaki artışın sonucu olarak NAFLD oluşabilmektedir (EASL, 2016). Sedanter yaşam tarzı yerine düzenli fiziksel aktivitenin yapılması ve sağlıklı beslenmeye geçilmesi kilo kaybı ile sonuçlanır. Obezite NAFLD için bir risk faktörü olduğundan şişman veya obez sınıfında olan hastaların toplam ağırlığın %7-10 arasında kilo vermeleri NAFLD gelişim riskini düşürmektedir. Bu sebeple NAFLD tanısı olan bireyler sağlıklı beslenme ile beraber düzenli fiziksel aktivite yapmaya teşvik edilmelidir (Gelli C vd., 2016). NAFLD için aktif fiziksel aktivite ile birlikte en uygun diyet tarzının Akdeniz tipi beslenme modelinin olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir. (Abenavoli L vd., 2018).

Akdeniz diyeti; obezite, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisindeki yararlarına ilişkin birçok araştırma mevcuttur. (De Lorenzo vd., 2010). Akdeniz diyeti; soğuk sıkma zeytinyağı, yeşil yapraklı sebzeler, meyve, kabuklu kavrulmamış kuruyemişler, tam tahıllar ve kurubaklagillere daha çok yer veren ve tüketilen beslenme modelidir. Bu tip beslenmede balık haftada en az iki defa tüketilirken et ve süt grubu ürünleri daha az tüketilmelidir (Bach-Faig A vd., 2011). Uzun zincirli omega-3 yağ asitlerini-eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)- 2-5 g/gün aralığında destek olarak verilmesinin karaciğer yağlanmasını azalttığı birden fazla çalışmada belirtilmiştir (Lu, W vd., 2016).

Diyetle aşırı alınan yağlar ve fruktoz karaciğer hücrelerinde lipid sentezini artırarak yağlanmayı hızlandırırlar. Fruktoz insüline ihtiyaç duymadan karaciğer hücrelerinde direkt metabolize olarak yağ sentezini artırır. Bu nedenle fruktoz şurubuyla hazırlanmış besinler ve içecekler NAFLD için bir risk faktörüdür ve muhakkak beslenmede fruktoz sınırlandırılmadır (Drożdż K vd., 2021). NAFLD varlığında fruktoz tüketimi ile ilgili yapılan bir çalışmaya toplam 80 NAFLD' li hasta dahil edilmiştir ve iki gruba ayrılmışlardır. Bir gruba günlük en az 4 porsiyon meyve verilirken diğer gruba ise en fazla 2 porsiyon meyve verilmiş ve hastalığın seyri incelenmiştir. Son değerlendirmelere göre günlük en az 4 porsiyon meyve tüketen NAFLD' li grupta lipit profilleri daha kötü seyretmiş olup özellikle dislipidemi de artış görülmüştür. Yine bu grupta hem glisemik kontrolde hem de steatozda şiddetlenme olduğu bildirilmiştir (Alami F vd., 2022).

NAFLD' de tüketilmesi gereken protein miktarı tartışmalı olup protein kaynağının daha çok önem kazandığı belirtilmektedir. Bazı çalışmalara göre proteinden zengin beslenmenin yağlanmayı azalttığı fakat bu durumun insülin duyarlılığını artırdığı sonucuna varılmıştır (Chakravarthy MV vd., 2020). Çalışmalar özellikle kırmızı et ve işlenmiş etlerin fazla tüketilmesini NAFLD ve İD oluşum sürecini hızlandırdığına dikkat çekmişlerdir (Hashemian vd., 2021).

### **2.3.5.D Vitamini ve Hepatosteatoz (NAFLD) Arasındaki İlişki**

NAFLD risk faktörleri olan İD, dislipidemi ile D vitamini arasında bir ilişkinin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. D vitamini ile NAFLD ilişkisi belirsizliğini korumaktadır ve sonuçlar çelişkilidir (Zhang Z vd., 2019).

NAFLD patogenezinde mikroRNA (miRNA)'ların düzensiz oldukları belirtilmiştir. Güncel olan bir çalışmaya göre NAFLD ve D vitamini arasındaki muhtemel ilişki miRNA lar olabilir. miRNA' ların D vitamini tarafından düzenlendiği bilgisi de bu çalışmada verilmiştir (Zhang Z, Moon R vd., 2023).

### **2.4.İnsülin Direnci Nedir?**

İnsülin direnci; dolaşımda normal düzeydeki insüline karşı azalmış cevap olarak ifade edilmektedir. Obezitenin varlığı ve diyabet tanısı almamış bireylerde de İD gözlemlenmesi olasıdır (Mirabelli M vd., 2020).

Türkiye'de İD prevalansını bulmak için yapılan bir çalışmada toplam 3331 kişi dahil edilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre Türk toplumunda İD görülme sıklığı %26,2 olarak belirlenmiştir. Erkeklerin %25,1'inde İD varken bu oran kadınlarda %28,9'a ulaşmaktadır (Kaya A vd., 2017).

İnsülin, pankreasta bulunan Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücrelerinde üretilen hormon olarak tanımlanmaktadır. Hücre içerisine glikoz girişinden sorumludur. İnsülin etkilerini resöptör aracılığıyla sergilerken IGF-1 adı verilen insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü vasıtasıyla etkilerini gösterir. Glikoz alımını, glikojen sentezini, glukoneogenezi, yağ ve protein metabolizmasını da düzenleyerek kan glikoz düzeylerinin aşırı artmasını engeller (Wilcox G, 2005). Gıda alımı sonrası kan glikoz düzeylerinin artmasıyla beta hücrelerinden insülin salınımı başlar. İnsülin, hücrelerden gereken yanıtı alamadığında ve hücreler glikozu kullanamadıklarında kan şekeri düzeyleri artış göstermeye başlar ve kan şekeri seviyelerini düşürebilmek için  $\beta$  hücrelerinden yeniden insülin salgılanır. Bu şekilde hücreler insüline direnç gösterir (Kahn vd., 2006). Normal şartlarda insülin hormonu yağ dokusu ve iskelet kasları gibi depo ve tüketim yerlerinde karbonhidrat alımını destekler. Fakat fazla besin tüketimi

ve sedanter yaşam biçimleri bu sisteme zarar vererek obezite, diyabetes mellitüs, yüksek tansiyonla beraber görülen glikoz metabolizmasının bozuklukları gibi ciddi hastalıklara neden olur (Lee SH vd., 2022). İnsülin direncinde; plazma lipoprotein lipazın (LPL) etkin olması azalırken trigliserit düzeyleri artış gösterir. Aynı zamanda karaciğerde LPL'nin etkinliğinin artması HDL'nin yıkımı ile doğru orantılıdır. Serbest yağ asitlerinin artması insülin direncinde görülen bir diğer özelliktir (Güven vd., 2004).

İnsülin direnci tanısını koyabilmek için geliştirilen farklı yollar vardır. Günlük hayatta en çok tercih edilen yöntem homeostatic model assessment (HOMA) indeksi değerine bakılmasıdır. Homa indeksi; açlık insülini, açlık kan glikozu ve oral glikoz tolerans testinden (OGTT) yararlanılarak geliştirilmiştir. İnsülin, 10-12 saatlik açlıktan sonra ölçülür ve çıkan sonucun referans aralığından daha yüksek seyretmesi insülin direncinin varlığıyla ilişkilendirilir. HOMA-IR değerinin belirlenmesi, açlık kan glikozu ve açlık insülin düzeylerinin çarpılıp sabit bir sayı olan 405'e bölünmesiyle bulunur. Bu formüle göre HOMA-IR değerinin 2,5 ve üzeri çıkması halinde insülin direnci varlığını göstermektedir. Değerin yükselişine bağlı olarak direnç de artmaktadır. Formül hali ise (Dr Matthews vd., 1985);

HOMA-IR: Açlık insülin (IU/L) × açlık kan glukoz (mg/dL) /405 şeklinde ifade edilir.

#### **2.4.1.İnsülin Direncinde Risk Faktörleri**

İnsülin direncine neden olan sebepler; sonradan kazanılmış (edinilmiş) ve kalıtsal başlıkları altında incelenmektedir. İnsülin direnci tanısı almış bireylerin çoğu sonradan kazanılmış grubundandır. Edinilmiş insülin direncine sebep olan durumlar; işlevsiz yağ dokusunun artması, yaşın ilerlemesi, sedanter yaşam, sağlıklı olmayan beslenme tarzı, bazı ilaçlar grupları, beslenmede sodyum tüketiminin fazla olması, glikoz toksisitesi ve dolaşımdaki aşırı serbest yağ asitlerinden kaynaklanan lipotoksosite olarak sıralanabilir. İD ile ilişkili olan farklı kalıtsal sendromlar vardır. Bunlar; Miyotonik distrofi, ataksi-telanjiektazi, Alstom sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu, Werner sendromu, lipodistrofi ve polikistik over sendromudur (PCOS) (Freeman ve Pennigs, 2022).

Yukarıda bahsedilen sebepler dışında; obezite, alkol-sigara tüketimi, kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yüksekliği, bozulmuş açlık glikozu ve HDL seviyesinin düşüklüğü de İD oluşmasında etkilidir (Blüher M., 2010). İD tanısı alan bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin de arttığı çeşitli araştırmalarla bildirilmiştir (Ormazabal V vd., 2018).

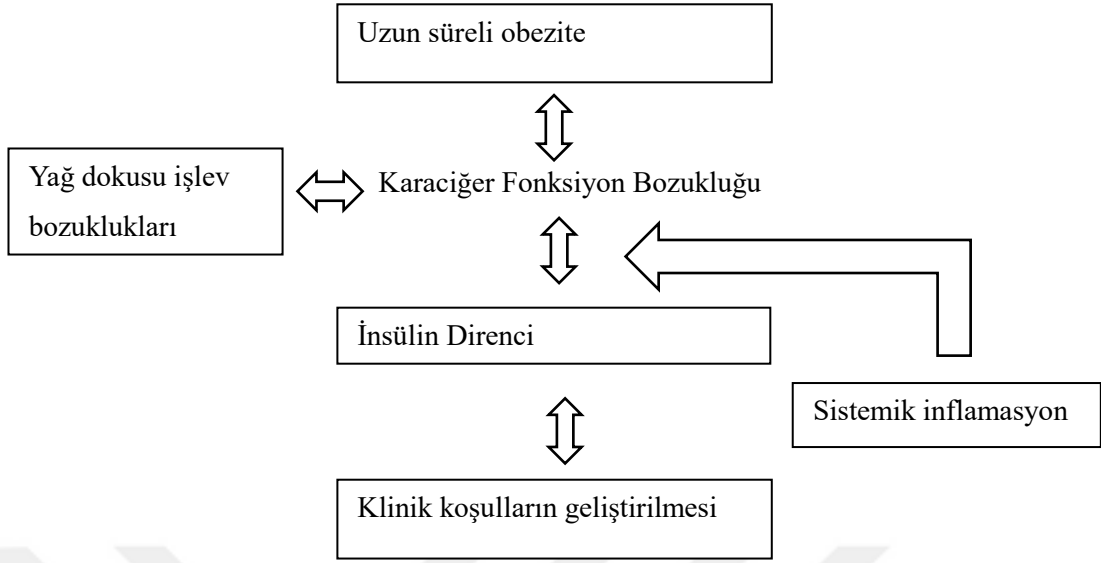
Morbid obez kadınlarda yapılan bir çalışmada sigara tüketiminin İD ve obezite üzerindeki etkisine bakılmıştır. Araştırmanın sonuçlarına göre sigara tüketimi İD' yi artırmıştır (Yağbasan A vd., 2008).

#### **2.4.2.İnsülin Direnci ve Obezite**

Obezite, insülin direnci oluşumundaki öncül faktördür. Obezitede dolaşımda serbest yağ asitlerinin artmasıyla İD görülme sıklığı da artmaktadır. İnsülin, adipoz dokuda lipolizi baskılar böylelikle dolaşıma serbest yağ asidi geçişi insülinin denetimindedir. Bazı görüşlere göre serbest yağ asitlerinde görülen artış, proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu ve oksidatif stresi artırdığı yönündedir (Boden G vd., 2011). Derialtı yağ dokuları abdominal yağ dokularına nazaran daha az adreno reseptöre sahip olduğu için insülinin yağ yakıcı etkisine karşı direnç göstermektedir. Bu durum dolaşımda lipaz aktivitesinin artmasına neden olarak yine dolaşımda serbest yağ asitlerini artırır (Aus TA vd., 2005).

Obezite-İD arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada katılımcıların %80'inden fazlasında hayatlarının bazı dönemlerinde İD geliştiği görülmüştür (Viner vd., 2005). Yapılan bir araştırma; toplam 12 obez katılımcıyla gerçekleştirilmiş ve 7'sinde diyabet görüldüğü saptanmıştır. Katılımcılara sırayla 1000 kkal, 420 kkal ve 1000 kkal'lik beslenme programları verilmiş ve glikoz toleransı ile İD incelenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre; diyabetik obezlerde ağırlık kaybı ve glikoz toleransı, İD' de bir düzelme gözlemlenmiş, diğer grupta ise değerler değişmemiştir (Kopelman, Dunitz, 2003).

**Tablo 2.7.İnsülin Direnci Özet Şeması**



Ahmed B vd., 2021 uyarlanmıştır.

### 2.4.3.İnsülin Direncinde Tıbbi Beslenme Tedavisi

İnsülin direnci tedavisinde şüphesiz ki beslenme çok önemli bir yer tutmaktadır. Tedavide ilk olarak vücut yağ kütlelerinin azaltılması hedeflenir ve günlük egzersizi artıracak tutumlarda bulunulur (Sievenpiper vd., 2002).

Diyetisyen güncel kılavuzlara göre beslenme tedavisini planlamalı ve bazı önemli noktaları göz önünde bulundurmalıdır. TBT ile T<sub>2</sub>DM gelişmesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Beslenme tedavisi başlangıcında kişiye özgü olarak bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme; kişinin beslenme alışkanlıkları, yapılan tahlilleri, varsa diğer hastalıkları, sosyo-ekonomik durumu, fiziksel aktivite durumu, uyku kalitesi vb. durumları içermektedir. Kişiye uygun program oluşturulmalı, hedefler belirlenmeli ve beslenme eğitimi verilmelidir. Tüm faktörler dikkate alındığında bireye verilecek günlük enerji, karbonhidrat, protein, yağ miktarı hastaya söylenmeli ve bu konuda hasta bilinçlendirilmelidir. Günlük alınan enerjinin %20-%35 yağlardan karşılanmalıyken günlük protein ihtiyacının ise 0.8-1 g/kg olması gerektiği belirtilmiştir. %5-10 oranında kilo kaybı sağlanmalıdır. Egzersiz süresi, günlük

minimum 30 dakika maksimum 150 dakika olması önerileri dikkate alınmalıdır (DİYED,2019).

İnsülin direnci görülen bireylerin büyük bir kısmının beden kütle indeksi referans aralıklarının üstündedir (Coker RH vd., 2009). Enerji alımındaki artış, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır. Beslenmede yapılan hatalar -aşırı karbonhidrat ve yağ alımı- İD gelişimi ve yağlanmayla paralellik göstermektedir. Kilo kaybıyla beraber insülin direncinde de düzelmeler görülmektedir (Remchak ME vd., 2021). İD düşürmek ve kilo kaybını sağlamak için yapılan egzersizler bu süreçte çok önemlidir. Toplam 12 çalışmada 5238 kişinin olduğu araştırmaları inceleyenler, diyet ile birlikte yapılan fiziksel aktivitenin tip 2 diyabet riskini düşürdüğünü rapor etmişlerdir (Hemmingsen B vd., 2017). İlgili kılavuzlar, İD görülen obez ve hafif kilolu kişilerde, düşük miktardaki kilo kaybının bile iyileşme sağladığını yayınlamışlardır (ADA, 2012).

Karbonhidratlar birincil enerji kaynağıdır ve postprandiyal kan şekerlerine hemen etki etmektedirler. Karbonhidratın insülin üzerindeki etkisi glisemik indeks ile gerçekleşir. Özellikle diyet programlarındaki karbonhidrat çeşitlerinin ve ölçülerinin farklı glisemik etkileri vardır. Karbonhidrat içeren bazı kaynaklar kan glikoz düzeylerini yavaş yavaş artırırken bazı kaynaklar ise tam tersi yönünde etki göstererek daha hızlı bir şekilde yükseltirler (Vega-López S vd., 2018). Glisemik indeks, bir besinin tüketildikten sonra kan glikozu düzeyine etkisi olarak tanımlanmaktadır. Düşük glisemik indeksli diyetlerle ilgili yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre bu tür yaklaşımlar postrandiyal glisemiye azaltmakta ve kan glukoz seviyelerini dengede tutmaktadır (Zafar MI vd., 2019). Glukoz anomaliklerinin TBT sinde karbonhidrattan kısıtlı diyet modelleri kullanılmaktadır. İD ve obezitenin tedavisinde düşük glisemik indeksli ve düşük yağ içeren bir diyet programı yemek sonrası kan glikoz seviyelerinin ani bir şekilde yükselmesinin önüne geçerek bu hastalıklarda iyileşme sağladığı bildirilmektedir (Wood vd., 2009). T<sub>2</sub>DM, İD de verilecek karbonhidrat miktarı tam netlik kazanmamıştır fakat karbonhidrat ve lif içeriği yüksek besinlerin diyete dahil edilmesi T<sub>2</sub>DM ve bozulmuş glikoz toleransını düzenlemeye katkıda bulunabilmektedir (Kitabchi vd., 2005). Tip 2 diyabetli katılımcılara glisemik indeksi düşük besinlerle beraber akdeniz diyetini uygulayan başka bir araştırmada yine benzer

sonuçlar elde edilmiş postprandiyal glisemide olumlu değişimler görülmüştür (Bergia RE vd., 2022). Posanın glisemik kontrol ve lipit profilleri üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı İD beslenme tedavisine dahil edilmelidir. Sebze-meyvelerdeki znebilir posa bu hususta daha çok önem kazanmaktadır. Günlük posa ihtiyaı kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 25 g/gün, >38 g/gün olmalıdır (Weickert MO, 2008).

Dışarıdan besinlerle alınan protein, ağırlık kaybı oluşmasında ve korunmasında önemli bir yere sahiptir. Karbonhidratlar gibi proteinlerde de alınan protein miktarı ve çeşidi insülin sekresyonunu değiştirmektedir (Rietman A vd., 2014). 36 morbid obez hastada yapılan bir çalışmada, bir gruba düşük karbonhidrat- yüksek protein içeren bir diyet modeli diğer gruba akdeniz tipi diyet modeli uygulanarak İD etkisine bakılmıştır. Sonuçlara göre her iki grupta da ağırlık kaybı gerçekleşirken düşük karbonhidrat-yüksek protein içeren grupta hem ağırlık kaybı daha fazla gerçekleşmiş hem de İD de dikkate değer bir iyileşme kaydedildiği gösterilmiştir (Tric D vd., 2021).

İnsülin direncinde süt tüketiminin direnci artırdığı görülmüştür bunun sebebinin sütün hiperinslinemiyi uyarması olduğu yönündedir (Tucker LA, 2015).

Besinlerle alınan yağın kalitesi insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (Vessby B vd., 2003). İNFLAMASYON vasıtasıyla İD ye etki eden yağ asitleri çeşitlerine göre proinflatuar veya antienflatuar özellikte bulunabilirler. Örneğin; doymamış bir yağ asidi olan omega-6 özellikle araşidonik asit proinflatuar etki gösterirken omega-3 antienflatuar yanıt oluşturmaktadır (Sears B vd., 2015). Yağın miktarı da İD gelişimi ile ilişkilidir. Bir araştırmada katılımcılara 10 gün boyunca yağ içeriği normal bir diyet verilmiş ve katılımcıları iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba yüksek yağ içerikli diğer gruba düşük yağ içerikli diyet verilip 4 hafta boyunca izlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ağırlıkta herhangi bir artış yokken yüksek yağlı diyet verilen grupta insülin sekresyonunu olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmiştir (Von Frankenberg AD vd., 2017)

Magnezyum (mg); kan glukoza düzeyleri, kan basıncı vb. durumlar olmak üzere vücutta 300'den fazla reaksiyonda görev alan hayati bir mineraldir (Saris NA vd., 2000). Magnezyum içeriği yüksek besinler; koyu yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, kuruyemişler ve tam tahıllar örnek olarak verilebilir (Belin RJ, He K., 2007).

1980'lerin başında magnezyumun T<sub>2</sub>DM ve insülin sekresyonu üzerine etkilerinden bahsedilmiştir. Hücre içi mg düzeylerinin azalması ve kalsiyum seviyelerinin artmasının İD'ye neden olacağı öne sürülen bir araştırmada mg takviyesinin İD ve kan glikozunu önemli bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir (Elderawı WA vd., 2018).

#### **2.4.4.D Vitamini ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki**

Obeziteye bağlı gelişen insülin direncinde D vitamini yetersizliği görülmektedir. D vitamini eksikliğinin insülin direnci oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiştir. D vitamini pankreas beta hücrelerinde insülin salınımını artırarak hücre içine glikoz girişini kolaylaştırır (Park vd., 2016). Hücre içi Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu, pankreas beta hücrelerindeki insülin salgılanmasının düzenlenmesinde önemlidir. Yeterli Ca<sup>2+</sup> seviyeleri kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesine katkıda bulunur. D vitamini hücre içi Ca<sup>2+</sup> seviyelerinin artmasına neden olarak insülin salgılanmasına aracılık eder. D vitamininin düşük olduğu durumlarda hücre içi ve hücre dışı Ca<sup>2+</sup> arasındaki dengenin bozulmasına neden olur böylelikle insülin salınımı olumsuz etkilenir (Altieri B vd., 2017). D vitamini, insülin üretiminin düzenlenmesinin yanı sıra D vitamini reseptörleri ile insüline bağımlı dokularda (iskelet kası, karaciğer vb.) glukoz alımını kolaylaştırır (Huang Y vd., 2002). D vitamini ve İD arasındaki bağlantıyı gösteren bir diğer unsur adiponektin olabilir. Düşük D vitamini ve adiponektin seviyeleri insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Bunun sebebi ise, adiponektinin insülin direnci düşürücü, insülin duyarlılaştırıcı etkiyi artırması ve glukoneogenezde rol oynamasıdır (Nimitphong H vd., 2009). 162 prediyabetli hastada yapılan bir araştırmada 6 ay boyunca hastalara D<sub>3</sub> vitamini takviyesi verilmiştir. Araştırmanın sonunda başlangıçta eksik D vitamini düzeylerine sahip hastalarda insülin duyarlılığının arttığı ve diyabet riskinin azaldığı tespit edilmiştir (Niroomand M vd., 2019). Yapılan başka bir çalışmada, katılımcılar T<sub>2</sub>DM'li ve T<sub>2</sub>DM olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Katılımcılara 3 ay boyunca 2000 IU D vitamini verilmiştir. Sonuç olarak; D vitamini takviyesinin diyabetten bağımsız bir şekilde İD de iyileşmeye neden olacağı bildirilmiştir (Wenclewska vd., 2019).

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Temmuz 2022- Aralık 2022 tarihleri arasında Beslenme ve Diyet Polikliniği'ne başvuran, serum 25(OH) D ve insülin düzeyleri bakılmış olup BKİ değeri 30 ve üzeri olan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif olarak değerlendirme yapılmıştır. Araştırma başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Ağırlık ölçümleri ince giysilerle ve ayakkabısız olarak elektronik tartıda yapılmıştır. Boy ölçümü ise; ayakta dikey duracak şekilde, ayakkabı veya terlik olmadan ayaklar bitişik ve aynı hizada, omuz duvara değecek biçimde ölçüm yapılmıştır. Boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak beden kütle indeksi hesaplanmıştır. Geçmişe yönelik incelenecek olan tıbbi kayıtlarda bazı kan testleri değerlerine bakılmıştır. Bu parametreler ise şöyledir: Açlık Kan Şekeri (AKŞ), HbA1c, Açlık İnsülin, LDL, HDL, Trigliserit, TSH, serbest T4, ALT, AST ve (25(OH)D).

İnsülin direncini hesaplamak için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) kullanılmıştır; açlık plazma glikozu (mmol/L) X açlık insülin (mIU/mL) / 22.5 formülü kullanılarak hesaplanmış olup sonucu  $2,5 \geq$  olanlarda İD olduğu belirtilmiştir. Hepatosteatoz tanılı hastaların ultrasonografik verilerine göre 1-2-3 derecelendirilmesi hasta bilgilerine eklenmiştir.

D vitamini (Serum 25(OH)D) düzeylerine göre hastalar yetersiz, eksik ve ciddi eksik olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmadaki 25(OH)D sınıflandırılması 2023 Polonya D Vitamini Yetersizliği Önleme ve Tedavi Etme Yönergelerinden esinlenerek oluşturulmuş olup Tablo 3.1.'de gösterilmiştir. Bu sınıflandırma adı altında serum 25(OH)D düzeylerinin, hepatosteatoz ve İD ile ilişkisi karşılaştırılmıştır.

**Tablo 3.1.** Çalışmada Uygulanan D Vitamini (25(OH)D) Sınıflandırılması

| Serum 25(OH)D3 Düzeyi<br>ng/mL | Değerlendirme |
|--------------------------------|---------------|
| 10<                            | Ciddi Eksik   |
| 10-20                          | Eksiklik      |
| 20-29                          | Yetersiz      |

**Tablo 3.2.** Çalışmaya Kabul Edilme Şartları

|  |
|--|
| 18-65 yaş arasında olması  |
| Beslenme ve Diyet Polikliniğine başvurmuş olması   |
| D vitamini ve insülin ile diğer istenen kan parametreleri bakılmış olup BKİ değeri 30 kg/m <sup>2</sup> ve üzeri olan hastalar |

**Tablo 3.3.** Çalışmaya Kabul Edilmeme Şartları

|  |
|--|
| Eksik verilerin bulunması  |
| Obezite gelişme riski taşıyan ilaçların kullanılması                 |
| D vitamini takviyesi alınması  |
| Hepatosteatoza neden olabilecek primer karaciğer hastalığının olması |
| Hormonal hastalıkların varlığı                                       |
| Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar                              |

Araştırmanın örneklem büyüklüğü, aşağıda belirtilen basit örneklem hesaplama formülü ile hesaplanmıştır.

$$\text{Örneklem Büyüklüğü} = \frac{\frac{Z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left( \frac{Z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

Temmuz 2022- Ağustos 2022 tarihleri arasında Diyet polikliniğine 2814 kişi başvurmuştur. Bu formül baz alındığında örneklem büyüklüğü 338 olarak hesaplanmıştır. Polikliniğe başvuran 2814 hastanın çoğunda insülin veya D vitamini değerlerine bakılmadığı için bu sayıya ulaşamamış olup çalışma 61 kişi ile yapılmıştır.

### **3.1.İstatiksel Analiz**

Çalışmamızda veri toplama yöntemi olarak, kişilerin geçmiş tahlil sonuçları incelererek gerekli değerler alınmış SPSS 22.00 istatistik paket programına aktarılarak analiz yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık derecesi  $p \leq 0.05$  kabul edilmiştir.

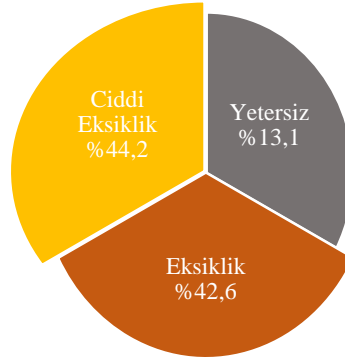
## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### BULGULAR

Çalışma 54 kadın 7 erkek hasta olmak üzere toplam 61 kişi ile yapılmıştır. Kadınlar araştırma grubunun %88,5' ini oluştururken erkekler %11,5'ini oluşturmuştur. Çalışmaya katılan kişilerin yaş ortalamaları 35,48 yıl olup yaş aralığı 18-63 yaştır. Kadınlarda yaş ortalaması 35,31 yıl erkeklerde ise 36,71 yıl olarak bulunmuştur. Tüm katılımcıların BKİ ortalaması 34,83 kg/m<sup>2</sup>'dir. Kadınlarda ağırlık ortalaması 90,45 kg iken erkeklerde ağırlık ortalaması 88,36 kg'dır.

Katılımcıların biyokimyasal bulgularının ortalaması ise; AKŞ: 98,69 mg/dL, HbA1c: 5,63 g/dL, ALT: 20,49 U/L, AST: 18,51 U/L, Trigliserit:129,16 mg/dL, LDL: 128,67 mg/dL, HDL: 47,42 mg/dL, Serbest T4: 14,78 mg/dL, TSH: 3,30 uIU/mL, 25(OH)D: 12,58 ng/mL, İnsülin: 15,55 mIU/mL olarak bulunmuştur. Katılımcıların fiziki muayene bulguları ve laboratuvar değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. 25(OH)D düzeylerine göre kişi yüzdeleri dağılımı Şekil 4.1.'deki gibidir;

**Şekil 4.1.** 25(OH)D Düzeylerine Göre Kişi Yüzdeleri Dağılımı



Kadınlara açlık insülin değerlerinin ortalaması 16,09 mIU/mL iken bu değer erkeklerde 11,39 mIU/mL olarak saptanmıştır. Kadınlara HOMA değeri ortalaması 3,37 mg/dL iken bu değer erkeklerde 7,40 mg/dL olarak bulunmuştur. Kadınlara insülin değerleri erkeklerden yüksek seyrederken erkeklerin HOMA değerinin kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4.1.** Katılımcıların Fiziki Muayene Bulguları ve Laboratuvar Değerleri

| Parametreler                   | Ortalama                |
|--------------------------------|-------------------------|
| Cinsiyet (%)<br>Kadın<br>Erkek | %88,5<br>%11,5          |
| Yaş                            | 35,48 yıl               |
| Ağırlık                        | 90,21 kg                |
| BKİ                            | 34,83 kg/m <sup>2</sup> |
| AKŞ                            | 98,69 mg/dL             |
| HbA1c                          | 5,63 g/dL               |
| Alaninaminotransferaz (ALT)    | 20,49 U/L               |
| Aspartataminotransferaz (AST)  | 18,51 U/L               |
| Trigliserit                    | 129,16 mg/dL            |
| LDL                            | 128,67 mg/dL            |
| HDL                            | 47,42 mg/dL             |
| T4                             | 14,78 ng/dL             |
| TSH                            | 3,30 uIU/mL             |
| 25(OH)D                        | 12,58 ng/mL             |
| Açlık İnsülin                  | 15,55 mIU/mL            |

Tüm katılımcıların HOMA değeri hesaplandığında hastaların 9'unda (%31,1) İD yoktur hastaların 42'sinde (%68,8) İD geliştiği gözlemlenmiştir. İD olmayan grupta ortalama 25(OH)D düzeyi 12,34 ng/ mL iken İD varlığında ortalama değer 12,69 ng/ mL dir. İki grup arasında kıyaslama yapıldığında 25(OH)D ortalamalarında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** İnsülin Direncine Sahip Olanların ve Sahip Olmayanların 25(OH)D Değerlerinin Karşılaştırılması

| HOMA Sınıflama | 25(OH)D ng/ mL |          |                |        |       |
|----------------|----------------|----------|----------------|--------|-------|
|                | N              | Ortalama | Standart Sapma | Z      | p     |
| İD yok         | 19             | 12,34    | 5,11           | -0,109 | 0,913 |
| İD var         | 42             | 12,69    | 6,21           |        |       |
| Toplam         | 61             |          |                |        |       |

p<0,05, Man Whitney U

25(OH)D düzeyleri ciddi eksik ve eksik olan gruplarda daha sık İD olduğu belirlenmiştir. 25(OH)D düzeylerine göre ciddi eksiklik görülen bireylerin %33,3'ünde İD görülmemişken %66,7'sinde İD vardır. 25(OH)D eksik olan grup incelendiğinde ise %32 'sinde İD yokken grubun %68'inde İD olduğu saptanmıştır. 25(OH)D düzeyine göre insülin direnci görülmesi Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** 25(OH)D Düzeyine Göre İnsülin Direnci Görülmesi

| D Vitamini Düzeyi | İD var | İD yok | Toplam | p     |
|-------------------|--------|--------|--------|-------|
| Ciddi Eksik       | 18     | 9      | 27     | 0,818 |
| Eksik             | 17     | 8      | 25     |       |
| Yetersiz          | 7      | 2      | 9      |       |
| Toplam            | 42     | 19     | 61     |       |

p<0,05 Fisher Exact Testi

3.derece NAFLD olan grupta sayının az olması sebebiyle (n=1) 3. ve 2.derece NAFLD olanlar bir grupta toplanmış ve analiz bu şekilde yapılmıştır. NAFLD görülmeyen, 1. Derece, 2. ve 3. derece NAFLD olanların biyokimyasal kan değerleri ortalamaları karşılaştırılmıştır ve Tablo 4.4.'te verilmiştir. Katılımcıların trigliserit değerinde gruplar arasında farklılık gözlemlenmiştir(p<0,05). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak amacıyla Post Hoc analizlerinden Tukey, Scheffe, Hocberg ve Tamhane's 2 analizleri yapılmıştır. 2. ve 3. Derece NAFLD derecesine sahip olan grup diğer iki gruba göre daha yüksek ortalamaya sahiptir. 1. dereceye sahip olan grup NAFLD görülmeyenlere kıyasla daha yüksek trigliserit ortalamasına sahiptir.

**Tablo 4.4.** NAFLD Görülmeyen ve NAFLD Derecelerine Göre Biyokimyasal Kan Değerlerinin Karşılaştırılması

|                   | NAFLD Görülmeyen |               | 1.Derece |              | 2. ve 3.Derece |               | p             |
|-------------------|------------------|---------------|----------|--------------|----------------|---------------|---------------|
|                   | n                | Ortalama-SS   | n        | Ortalama-SS  | n              | Ortalama- SS  |               |
| Glikoz mg/dL      | 34               | 96,06+ 8,92   | 17       | 95,24+ 9,80  | 10             | 113,50+ 52,41 | 0,460**       |
| HbA1c g/dL        | 34               | 5,52+ 0,54    | 17       | 5,63+ 0,57   | 10             | 5,98+ 0,83    | 0,209**       |
| ALT U/L           | 34               | 18,87+ 9,50   | 17       | 18,54+ 18,54 | 10             | 29,30+ 22,95  | 0,504**       |
| AST U/L           | 34               | 18,01+ 6,07   | 17       | 18,50+ 9,48  | 10             | 20,21+ 9,09   | 0,821**       |
| Trigliserit mg/dL | 34               | 86,34+ 36,85  | 17       | 147,19+58,80 | 10             | 244,07+ 49,39 | <b>0,000*</b> |
| LDL mg/dL         | 34               | 117,71+ 35,49 | 17       | 142,97+40,13 | 10             | 141,63+ 32,19 | 0,037*        |
| HDL mg/dL         | 34               | 49,13+ 8,11   | 17       | 44,93+ 6,71  | 10             | 45,85+ 7,34   | 0,148*        |
| T4 ng/dL          | 34               | 15,14+ 1,74   | 17       | 14,43+ 1,64  | 10             | 14,18+ 1,95   | 0,198*        |
| TSH uIU/mL        | 34               | 3,79+ 8,42    | 17       | 2,24+ 0,76   | 10             | 3,45+ 1,12    | 0,716*        |
| 25(OH)D ng/mL     | 34               | 12,24+ 6,60   | 17       | 11,77+ 4,11  | 10             | 15,10+ 5,44   | 0,191**       |
| İnsülin mIU/mL    | 34               | 4,04+ 2,34    | 17       | 3,48+ 2,54   | 10             | 3,72+ 1,12    | 0,520**       |

p<0,05, \* OneWayAnovo, \*\* Kruskall Wallis H

Katılımcıların 25(OH)D düzeyleri ile NAFLD karşılaştırıldığında; katılımcıların 25(OH)D düzeyi eksik olanların (n=25) %40'ında NAFLD yokken; %36'sında 1.derece, %24'ünde 2. veya 3. derece NAFLD vardır. Katılımcıların 25(OH)D düzeyi yetersiz olanların (n=8) %62,5'inde NAFLD yokken; %12,5'inde 1.derece; %25'inde 2. veya 3. derece NAFLD vardır(p>0,05). 25(OH)D ciddi eksik olanların (n=27) %66,7'sinde NAFLD yokken %25,9'unda 1.derece, %7,4'ünde 2. veya 3. derece NAFLD olduğu görülmüştür. (Tablo 4.5.)

**Tablo 4.5.** Katılımcıların 25(OH)D Düzeyleri ile NAFLD Derecelerine Göre Sınıflandırmalarının Karşılaştırılması

| 25(OH)D Düzeyi |   | NAFLD Görülme |      | 1. Derece |      | 2. veya 3. Derece |      | Toplam |       | p     |
|----------------|---|---------------|------|-----------|------|-------------------|------|--------|-------|-------|
|                |   | n             | %    | n         | %    | n                 | %    | n      | %     |       |
| Ciddi Eksik    | n | 19            | 67,8 | 7         | 25   | 2                 | 7,1  | 28     | 100,0 | 0,213 |
|                | % | 55,8          |      | 41,2      |      | 20,0              |      | 45,0   |       |       |
| Eksik          | n | 10            | 40,0 | 9         | 36,0 | 6                 | 24,0 | 25     | 100,0 |       |
|                | % | 29,4          |      | 52,9      |      | 60,0              |      | 41,7   |       |       |
| Yetersiz       | n | 5             | 62,5 | 1         | 12,5 | 2                 | 25,0 | 8      | 100,0 |       |
|                | % | 14,7          |      | 5,9       |      | 20,0              |      | 13,3   |       |       |
| Toplam         | n | 34            | 55,0 | 17        | 27,9 | 10                | 16,4 | 61     | 100,0 |       |
|                | % | 100,0         |      | 100,0     |      | 100,0             |      | 100,0  |       |       |

p<0,05, FisherExact Ki- Kare testi

Korelasyon değerlendirmesi yapılırken; r değeri ( $\pm 0,25-0,00$ ) çok zayıf, ( $\pm 0,49-0,25$ ) zayıf, ( $\pm 0,69-0,50$ ) orta, ( $\pm 0,89-0,70$ ) yüksek ve ( $\pm 1,00-0,90$ ) çok yüksek korelasyon ilişkisi olarak değerlendirilmektedir. Glikoz ile HbA1c kendi aralarında orta düzeyde pozitif korelasyon varken ALT, AST, Trigliserit değerleri ile aralarında zayıf pozitif korelasyon görülmüştür. HbA1c değeri ile AST değeri arasında zayıf pozitif korelasyon vardır. ALT ve AST değerleri arasında yüksek düzeyde, ALT değeri ile Trigliserit değeri arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Trigliserit değeri ile HDL arasında zayıf negatif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. İnsülin ile glikoz, AST değerleri arasında yüksek pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. İnsülin ile trigliserit düzeyleri arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. D vitamini ile negatif korelasyon gösteren bulgular; HbA1c, ALT, AST' dir. Tablo 4.6.'da tüm değerler verilmiştir

**Tablo 4.6.** Biyokimyasal Değerlerin Korelasyonu

|             | Glikoz |      | HbA1C  |      | ALT    |      | AST   |      | Trigliserit |      | LDL   |      | HDL   |      | T4    |      | TSH   |      | İnsülin |      | Dvit |   |  |
|-------------|--------|------|--------|------|--------|------|-------|------|-------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|---------|------|------|---|--|
|             | r      | p    | r      | p    | r      | p    | r     | p    | r           | p    | r     | p    | r     | p    | r     | p    | r     | p    | r       | p    | r    | p |  |
| Glikoz      | 1      |      |        |      |        |      |       |      |             |      |       |      |       |      |       |      |       |      |         |      |      |   |  |
| HbA1C       | ,591** | ,000 | 1      |      |        |      |       |      |             |      |       |      |       |      |       |      |       |      |         |      |      |   |  |
| ALT         | ,392** | ,002 | ,394** | ,002 | 1      |      |       |      |             |      |       |      |       |      |       |      |       |      |         |      |      |   |  |
| AST         | ,345** | ,006 | ,252   | ,050 | ,783** | ,000 | 1     |      |             |      |       |      |       |      |       |      |       |      |         |      |      |   |  |
| Trigliserit | ,291*  | ,023 | ,224   | ,082 | ,289*  | ,024 | ,151  | ,244 | 1           |      |       |      |       |      |       |      |       |      |         |      |      |   |  |
| LDL         | -,086  | ,511 | ,043   | ,740 | ,056   | ,670 | ,073  | ,574 | ,242        | ,060 | 1     |      |       |      |       |      |       |      |         |      |      |   |  |
| HDL         | -,069  | ,597 | -,159  | ,222 | ,001   | ,992 | ,075  | ,564 | -,282*      | ,028 | -,127 | ,328 | 1     |      |       |      |       |      |         |      |      |   |  |
| T4          | ,025   | ,849 | ,013   | ,919 | -,012  | ,927 | ,068  | ,601 | -,220       | ,089 | -,046 | ,724 | -,014 | ,914 | 1     |      |       |      |         |      |      |   |  |
| TSH         | ,037   | ,780 | -,181  | ,162 | -,028  | ,833 | -,064 | ,625 | -,144       | ,268 | -,104 | ,427 | ,129  | ,321 | -,165 | ,204 | 1     |      |         |      |      |   |  |
| İnsülin     | ,088   | ,500 | ,223   | ,084 | ,254*  | ,048 | ,006  | ,960 | ,469**      | ,000 | ,253* | ,049 | -,224 | ,082 | -,238 | ,065 | -,033 | ,798 | 1       |      |      |   |  |
| Dvit        | ,088   | ,501 | -,010  | ,940 | -,069  | ,600 | -,044 | ,738 | ,063        | ,631 | ,052  | ,690 | ,142  | ,275 | ,220  | ,089 | -,147 | ,258 | -,104   | ,426 | 1    |   |  |

\*p<0,05, \*\*p=0,01

## BEŞİNCİ BÖLÜM

### TARTIŞMA

Bu çalışma, obez bireylerde D vitamini düzeylerinin insülin direnci ve hepatosteatoz (NAFLD) ile ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Obezite her ne kadar sağlığı bozacak şekilde anormal yağ birikimi olarak tanımlansa da Dünya Obezite Federasyonu bu tanımın dışında obeziteyi uzun süre devam edebilen, tekrar oluşabilen ve gelişebilen bir hastalık olarak ifade etmektedir. Obezitenin gelişiminde beslenme davranışları, kalıtsal faktörler, fiziksel inaktivite rol oynamaktadır ve bu aralık genişletilebilmektedir (Bray GA vd., 2017). Bu faktörler dışında obezite ile D vitamini arasındaki ilişki de popüler bir konu olmuştur.

Fazla kilo ve obezite toplumlarda çok fazla artış göstererek sağlık sorunu haline gelmiştir. Öyle ki yapılan bir araştırma durumun ciddiyetini gözler önüne sermektedir. Obeziteye neden olan faktörlerin terkedilmemesi durumunda 2030 yılında uluslararası toplam nüfusun yaklaşık yarısından fazlasının (%57,8) fazla kilolu ve obez olacağı tahmini ileri sürülmektedir (Kelly T vd., 2008). Yakın zamanda ‘Obezite Salgını’ başlığı altında çok fazla çalışma yapılmış ve araştırmacılar bu başlıkla obezitenin artan prevalansına dikkat çekmişlerdir.

D vitamininin vücutta birçok fonksiyonu vardır. D vitamini eksikliğinin; otoimmün hastalık, kardiyovasküler hastalık ve karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir. D vitamini yetersizliğinin yetişkinlerde ve ergenlerde obezite ile de ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (Vanlint S., 2013). Obez ve normal kilolu olanlarda serum D vitamini düzeyleri arasında pek bir farklılık bulunmasa da obez veya fazla kilolu kişilerde D vitamini daha büyük bir bölüme yayılır ve konsantrasyonları daha hızlı tükenir; obeziteyle beraber kas, karaciğer bölümleri ve adipoz dokuya gider (Cipriani C vd., 2014).

D vitamini düzeyleri ve BKİ arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma D vitamini seviyelerinin artmasıyla BKİ’ nin düştüğünü, aralarında ters bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır (Jorde R vd., 2010). Bel çevresi ve D vitamini arasındaki ilişki ile ilgili yapılan bir meta analizde toplam 18 çalışma incelenmiş olup BKİ’ nin artmasıyla bel çevresinde artış görülmüştür. Verilen bazı çalışmalar aksini iddia etse de D vitaminin eksik veya yetersiz olması durumunda bel çevresinde artış olduğu sonucu kabul edilmiştir (Hajhashemy Z vd., 2022).

Çalışmamızda ortalama BKİ değeri 34,83 kg/m<sup>2</sup>'dir. Kadınlarda BKİ ortalaması 35,03 kg/m<sup>2</sup> olarak saptanırken erkeklerde BKİ ortalaması 33,32 kg/m<sup>2</sup> bulunarak bu değer nispeten daha düşüktür. Obez hastalar D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiklerinde; %44,2'sinde ciddi eksiklik daha fazla görülürken %42,6'sında eksiklik ve %13,1'inde yetersizlik bulunmuştur. Bu çalışmada D vitamini ve BKİ arasında zayıf bir ilişki olduğu saptansa da katılımcılar arasında D vitamini ciddi eksik ve eksikliğinin daha fazla olduğu görülmektedir ( $r<0,20$ ). Obez olanlar ve obez olmayanların dahil edildiği müdahale çalışmalarının daha etkili sonuç vereceği görüşüne varılmıştır.

Katılımcılar arasında D vitamini yeterliliği düzeyine rastlanılmamıştır. D vitamini ciddi eksikliği ve eksikliğinin daha yüksek saptanmasında tüm katılımcılarda obezite görülmesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmanın %88,5' i kadınlardan oluşmaktadır; dini ve kültürel sebeplerle yeterli güneş ışınlarına maruz kalamadıkları ve buna ek olarak halihazırda obez oldukları için yeterli D vitamini düzeylerine hiç rastlanılmadığı düşünülmektedir.

147 obez bireyle yapılan bir çalışmada obezite ve D vitamini arasındaki ilişkiyi saptamak için katılımcılar obez ve aşırı kilolu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Her iki gruba da diyet müdahaleleri yapılmış ve egzersiz planları verilmiştir. Başlangıçta obez bireylerde aşırı kilolu bireylere göre daha düşük D vitamini konsantrasyonları vardır. Çalışmanın sonunda özellikle obez grupta BKİ ve bel çevresinin D vitamini ile negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir (Guagnano MT vd., 2023). Gallagher ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada katılımcılar obez ve zayıf olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Katılımcılar rastgele gruplara ayrılarak günlük; 400, 800, 1600, 2400, 3200, 4000 veya 4800 IU D vitamini (D<sub>3</sub>) vitamini takviyesi yapılmış ve 1 yıl takip edilmiştir. Zayıf kadınlarda 25(OH)D düzeyleri daha yüksek seyrederken obezlerde verilen doz miktarları arasında anlamlı bir değişiklik görülmediği bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada beden kütlelerine göre D vitamini takviyelerinin değişeceği sonucuna varılmıştır. Artan beden kütlelerinin D vitaminine olan ihtiyacı artıracığı, BKİ normal veya düşük sınıfında olanların daha düşük doz D vitamini takviyesi almaları gerektiği bilgisi verilmiştir (Gallagher JC vd., 2013).

Fazla kilolu obez kadınlarda D vitamini takviyesinin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada katılımcılar iki gruba ayrılmış ve 3 ay boyunca izlenmiştir. Plasebo grubuna günlük 25µg D vitamini(D<sub>3</sub>) verilmiştir. Sonuç olarak tüm katılımcılarda 25(OH)D düzeyleri artmıştır. D<sub>3</sub> takviyesi ile HDL, LDL seviyelerinde iyileşme görüldüğü belirtilmiştir (Salehpour A vd., 2012).

Bizim çalışmamızda ise D vitamini ve HDL, LDL düzeyleri arasında zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur(r<0,20). Gruplardaki HDL, LDL seviyeleri arasında pek bir farklılığın bulunmaması zayıf bir ilişki çıkmasına neden olabilir. D vitamini takviyesinin verildiği başka bir çalışmada LDL düzeylerinde artış olduğunu bulmuşlardır (Manousopoulou A vd., 2015).

Yetersiz D vitamini düzeyleri ve İD arasındaki bağlantının önemi giderek artış göstermektedir. Birçok araştırmada D vitamini replasmanının kan lipit parametrelerini düzelttiği ve HOMA-IR, HbA1c'nin daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (El Hajj C vd.,2018). D vitamini, reseptörleri olan VDR aracılığıyla dokulara etki eder. Pankreas beta hücrelerinde, adipoz dokuda, bağışıklık sisteminde, iskelet kaslarında VDR bulunmaktadır (Abbas MA., 2017). Yapılan araştırmalar D vitamininin insülin salgılamasında ve kan glikozu kontrolünde görev aldığını göstermektedir. D vitamini ve diyabet ilişkisinden ilk defa 1980 yıllarında hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda bahsedilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan bu araştırmaya göre D vitamini eksikliğininsülin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda pankreasın beta hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin bulunmasıyla birlikte bu bağlantı iyice kabul görmeye başlamıştır (Bolluk S vd., 2013).

D vitamini seviyelerinin düşük olmasıyla İD, bozulmuş glukoz toleransı ve pankreas beta hücresi işlev bozuklukları görülme riski artmaktadır. D vitamini eksikliği görülen obez hastalarda yapılan bir çalışma, D vitamini replasmanının ve kilo kaybının insülin duyarlılığında iyileşme gösterdiği ve önemli bir etmen olduğu sonucuna varmışlardır. Yalnız replasman alan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülin duyarlılığındaki iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (Cefalo CMA vd., 2018).

D vitamininin İD gelişimindeki etkisi hala tartışma konusu olsa da diğer unsurların yanında Ca<sup>2+</sup> hücre içi konsantrasyonları artırarak etkilediği görüşü kabul edilmektedir. D vitamini hücre içi Ca<sup>2+</sup> seviyelerinin artmasına neden olarak insülin

salgılanmasına aracılık eder. D vitamininin düşük olduğu durumlarda hücre içi ve hücre dışı  $Ca^{2+}$  arasındaki dengenin bozulmasına neden olur böylelikle insülin salınımını olumsuz etkilenir (Altieri B vd., 2017). Diyabet riski taşıyan bireylerde yapılan bir çalışmada, bir gruba hem D vitamini hem kalsiyum verilirken diğer gruba sadece D vitamini verilmiş ve gruplar 6 ay boyunca takip edilmiştir. D vitamini ve kalsiyum alan grupta pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarında iyileşmeler olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar ek olarak bu konu ile ilgili daha fazla ve daha kapsamlı çalışmanın yapılmasını önermişlerdir (Zhang D vd., 2023).

Bu çalışmada, katılımcıların %68,8'inde İD varken %31,1'inde olmadığı saptanmıştır. D vitamini seviyelerine göre İD incelendiğinde; D vitamini ciddi eksik olan grubun %33,3'ünde (n=9) İD yokken %66,7'sinde (n=18) vardır, D vitamini eksik olan grubun %32'sinde (n=8) İD görülmemişken %68'inde (n=17) görülmüştür. D vitamini seviyeleri yetersiz olan grupta ise %31,1'inde (n=2) İD saptanmamışken %68,9'unda (n=7) İD olduğu saptanmıştır. Gruplar incelendiğinde D vitamini düzeylerinin normal aralıklarda olmamasının İD görülmesinde etkili olduğu söylenebilir ancak yapılan istatistiksel analiz sonucunda aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Bu durum İD görülen grubun ortalama D vitamini değeri ile İD görülmeyen grubun ortalama D vitamini değerlerinde pek bir farklılık görülmemesi ile açıklanabilir.

Diyabet ve D vitamini ilişkisini inceleyen bir çalışmada diyabet görülmeyen kişilerde demografik veriler, beden kütle indeksi, tütün kullanımı göz önünde bulundurularak; D vitamini düzeylerinin düşmesiyle açlık kan şekeri ve İD' de artış gözlemlenmiştir (Liu E vd., 2009). Toplam 24 müdahale çalışmasının ve 1528 T<sub>2</sub>DM'li hastanın dahil edildiği bir meta analizde günlük 4000 IU D vitamini replasmanının, ani glukoz yükselmelerini veya düşüşleri kontrol ettiği ve HOMA-IR' de bir azalma olup hücrelerde insülin hassasiyetlerini artırdığı sonucuna varmışlardır (Mirhosseini N vd., 2017). 1928 kişinin verilerinin alınmasıyla yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuş ve D vitamini takviyesinin İD gelişimini engelleyebileceği sonucuna varmışlardır (Badawi A vd., 2014). Başka bir araştırma, diyabet öncesi hasta grubunda 2 yıl boyunca uygulanan D vitamini takviyesinin insülin duyarlılığında, sekresyonunda pek bir iyileşme göstermediği ancak başlangıçta çok düşük D vitaminine sahip bireylerde bir iyileşme gösterdiğini belirtmiştir (Rasouli N vd., 2022).

Diyabet riski taşıyan hasta grubunda yapılan bir çalışmada yine benzer sonuçlar elde edilmiş D vitamini takviyesinin İD ile anlamlı ilişkisi olduğunu ve İD' nin önlenmesinde de etkili olacağını belirtmişlerdir (H P vd., 2013).

Fazla kilolu ve obez erişkinlerde yapılan bir çalışmaya D vitamini eksikliği görülen bireyler dahil edilmiştir. Bir gruba D vitamini replasmanı yapılmış ve iki ay boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonunda replasman alan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; replasmanın hem fazla kilolularda hem de obezlerde insülin hassasiyetini artırdığı aynı zamanda beta hücrelerinde de iyileşme görüldüğü kaydedilmiştir (Ebadi S.A v.d., 2021). 289 hastayla yapılan başka bir araştırmada katılımcılardan bir gruba günlük 400 IU D vitamini diğer gruba günlük 4000 IU D vitamini takviyesi yapılmış ve 180 gün boyunca takip edilmiştir. Sonuç olarak HOMA-IR değerlerinde düşüşler görüldüğü bildirilmiştir (Miao J vd., 2021). 50-70 yaş aralığındaki T<sub>2</sub>DM'li hastalarda yapılan bir çalışmaya 270 kişi katılmıştır. Bir gruba 30 ay boyunca günlük 800 IU D vitamini takviyesi verilmiştir. BKİ kontrol grubunda  $24,55 \pm 3,23 \text{ kg/m}^2$  iken takviye alan grupta  $24,86 \pm 3,88 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Uzun vadeli bu çalışma D vitamini takviyesinin açlık insülin ve HOMA-IR değerlerini etkili bir şekilde düşürdüğünü ortaya koymuştur (Hu Z vd., 2023).

Çalışmamızda açlık insülin ve AKŞ arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (r: 0,88). Bu sonuç literatür ile uyumaktadır. İD' nin, diyabet ve prediyabet için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Farklı sonuçlar mevcut olsa da çoğu çalışma D vitamini takviyesinin insülin duyarlılığını ve sekresyonunu artırdığı sonucuna varmışlardır. Özellikle prediyabetik bireylerde D vitamininin uzun süreli takviyesinin uygulandığı çalışmaların sonuçları olumludur ve diyabete geçişi engellediği gösterilmiştir. Çalışmamızda bir ilişki bulamasak da tamamı referans değerlerinin altında olan D vitamini düzeylerine göre sınıflandırdığımız gruplarımızda İD görülmenin daha fazla olduğunu gözlemledik ve bu bulgu da literatür ile uyumludur.

D vitamini ve İD arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili sonuçlar da vardır. Bir çalışmada, diyabet tanısı olmayan 39 obezde düşük D vitamini düzeylerinin BKİ ile ilişkili olduğu bulunurken diğer çalışmaların aksine İD ile ilişkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Yine bu çalışma D vitamini seviyelerinin insülin duyarlılığı ile direkt ilişkisi olduğunu kabul etmiştir (Muscogiuri G vd., 2010).

Hindistan’da obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamininin pankreas beta hücrelerindeki etkisine bakmak için T<sub>2</sub>DM’ li olmayan obez hastalara 180 gün boyunca yüksek doz D vitamini verilmiş ve kontrol grubu ile kıyaslanmıştır; replasmanın beta hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla ek yararının görülmediği belirtilmiştir (Pragya PhD vd., 2021).

Hipovitamin D görülen obezlerde yapılan bir araştırmada, 3 ay boyunca bir gruba D vitamini takviyesi verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında HOMA-IR, açlık insülin değerlerinde bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (Aliashrafi S vd., 2020). Yine fazla kilolularda yapılan başka bir araştırmada D vitamini ve HOMA-IR, açlık insülin ile aralarında bir ilişki bulunamamıştır (Chacko SA vd., 2011).

D vitamini eksikliğinin ileri evrelerde diyabet geliştirme riskinin olduğu çalışmalarda belirtilmiştir ve D vitamini takviyesinin diyabeti önleyebileceği düşünülmektedir fakat yapılan bazı araştırmalar bu bilgiyle tutarsızdır. Düşük D vitamini görülen prediyabetlilerde yapılan bir çalışmada da 12 ay süreyle fazla miktarda D vitamini takviyesi yapılmış ve bu takviyenin kontrol grubuna kıyasla insülin hassasiyetini, üretimini artırmadığı sonucuna varmışlardır (Davidson MB vd., 2013). Aynı durum başka bir analizde de görülmüştür (Hoseini SA vd., 2013).

Çalışmamızda D vitamini ile İD arasında anlamlı bir ilişki görülmemesi yeterli D vitamini düzeylerine sahip katılımcıların olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Daha büyük ölçekli araştırmalara dayanılarak, hem D vitamini düzeyleri yeterli olanların araştırmaya dahil edilmesi hem de katılımcı sayısının fazla olması D vitamini ve İD arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtebilir. Retrospektif değerlendirmelerin yanında müdahale çalışmalarının artması da daha nicel sonuçlar verebilir.

Yapılan bazı araştırmalar kemirgenlerde östrojen hormonunun insülin hassasiyetini ve glikoz toleransını artırabileceğini belirtmişlerdir. D vitamini takviyesinin İD direnci ile ilişkisinin cinsiyete göre değişimini araştıran bir çalışmada katılımcılar D vitamini düzeylerine göre D vitamini eksik, yeterli, fazla olacak şekilde gruplandırılmışlardır. Sonuçlara göre kadınlarda D vitamini eksikliği görülen grupta D vitamini ve İD arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken diğer gruplarda ve erkeklerde saptanmamıştır (Chen X vd., 2021).

Bu çalışmada da kadınların açlık insülin değerlerinin (16,09 mIU/ mL) erkeklerden (11,39 mIU/mL) daha fazla olduğu görülmüştür fakat çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek sayıları eşit değildir.

Obezite, NAFLD için büyük bir risk faktörüdür. Batı Avrupa'da NAFLD görülen kişilerin sadece %5-8'inin obez olmadığı belirtilmiştir. Aynı zamanda obez olmayanlarda olanlara göre daha az anomallikler görülse de obez olmayan NAFLD'li hastalarda yüksek adipoz doku olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple obez olmayan NAFLD'li hastalar T<sub>2</sub>DM, hipertansiyon ve metabolik sendrom geliştirme açısından daha fazla risk altındadır. Bu durum Türkiye'de de benzerlik göstermektedir (Younossi Z vd., 2019). BKİ değerlerinin artmasıyla beraber NAFLD görülme sıklığı artmaktadır. Obez olmayan bireylerde NAFLD görülmesi %15 iken obezlerde daha fazla NAFLD değerlerinin olduğu belirtilmiştir (Fabbrini E vd., 2010).

Bu çalışmaya dahil edilen kişilerin NAFLD durumu incelendiğinde %44,2'sinde NAFLD görülmüş ve bu kişilerin %62,96'unda NAFLD 1.derece iken %37,03'ünde 2.ve 3. derece olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya BKİ değeri >30 kg/m<sup>2</sup> olan obez hastalar dahil edilmiştir ve ortalama BKİ değeri 34,83 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. NAFLD 1 ve 2.3. derecelendirilmelerine göre kişilerin BKİ ortalaması sırasıyla 33,33 kg/m<sup>2</sup> ve 36,88 kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. NAFLD 1.dereceye sahip bireylerin BKİ değerleri diğer gruba göre daha düşük olsa da aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ve çalışmaya sadece obez olanların dahil edilmesinin sonucu etkilediği varsayılmaktadır.

NAFLD hastalığına genellikle dislipidemi de eşlik etmektedir ve NAFLD varlığında bu oran %20-92 arasındadır. Dislipidemi varlığında serum LDL ve trigliserit düzeyleri artış gösterirken HDL düzeylerinde düşüş görüldüğü belirtilmektedir. NAFLD' de lipit profillerindeki değişimin temel sebepleri net olarak bilinmese de karaciğerde VLDL' nin fazla üretilmesine ve dolaşımdaki lipoproteinlerin (LDL, HDL) düzenli bir şekilde yapılmayan klirensi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Chatrath H vd., 2012). Hepatik yağ birikiminde VLDL düzeyleri ve yağ asitlerinin oksidasyonu azalmıştır (Marchesini G vd., 2001).

Metabolik sendromu olan NAFLD' li bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada Akdeniz Diyetinin etkilerine bakılmıştır ve 6 ay takip edilmiştir. Çalışma öncesi bireylerde yüksek trigliserit seviyeleri gözlemlenmiştir. Diyete uyma durumlarına göre lipit

profillerinde iyileşme gözlemlenmiştir (Montemayor S vd., 2022). Toplam 7952 obez ve hafif şişmanın yer aldığı 21 araştırmanın incelendiği bir analizde düşük D vitamini düzeylerine sahip olanların trigliserit ve LDL düzeylerinin daha fazla olduğu görülmüştür (Huang X vd., 2023). Bu çalışmada literatüre benzer sonuçlar saptanmıştır. Çalışmamızdaki NAFLD derecelerine göre lipit profilleri değerlendirildiğinde trigliserit düzeyleri dışında gruplar arasında anlamlı farklılıklar görülmemiştir (Trigliserit  $p < 0,05$ ).

Gruplar arası trigliserit düzeyleri incelendiğinde; NAFLD görülmeyen grupta trigliserit ortalaması 86,34 mg/dL iken bu düzey 1.derece olanlarda 147,19 mg/dL olarak saptanmıştır. 2 ve 3.derece olanlarda ise trigliserit düzeyleri daha da artış göstererek 244,07 mg/dL olarak bulunmuştur. 2. ve 3. Derece NAFLD derecesine sahip olan grup diğer iki gruba göre daha yüksek ortalamaya sahiptir. 1. dereceye sahip olan grup NAFLD görülmeyenlere kıyasla daha yüksek trigliserit ortalamasına sahiptir. Literatüre benzer sonuçlar saptanmıştır.

NAFLD' de ALT ve AST seviyeleri belirleyici olmaya yetmeyebilir çünkü NAFLD varlığında ALT ve AST değerleri yüksek veya normal olabilir. Yine de her iki durumda da hepatik yağlanma görülebilir. ALT değerleri AST değerlerinden daha yüksek seyredebilir. ALT düzeylerinin yükselmesi basit yağlanmaya göre genellikle daha yüksektir (Mofrad P vd., 2003).

Bu çalışmada, ALT-AST düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. LDL ve HDL seviyelerinde de gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Karaciğer lipit profillerinden biri olan VLDL değerinin katılımcıların bazılarının biyokimyasal testlerinde var olup bazılarında olmaması sebebiyle ne yazık ki istatistiksel analiz ve kıyaslama yapılamamıştır. Karaciğer enzimleri (ALT-AST) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ek olarak ALT ve trigliserit seviyeleri arasında da zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum çalışmalarda belirtilen ALT' nin AST' ye göre daha yüksek seyretmesi durumunu desteklemektedir.

Her obez bireyde hepatik yağlanma görülmeyeceği gibi ALT, AST gibi karaciğer fonksiyon testlerinin de normal aralıklarda olabileceğini destekleyen çalışmalar vardır. Bu çalışmada her ne kadar gruplar arası anlamlı bir ilişki bulunamasa da NAFLD görülmeyen grubun ALT düzeyleri (18,87 U/ L) NAFLD 2.ve 3.derece (29,30 U/L)

görülen bireylerden daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum bizlere ağırlık artışının devam etmesi halinde karaciğer fonksiyonları üzerindeki etkisinin olumsuz yönde ilerleyebileceğine dair bir ihtimal olabileceğini göstermektedir. Hepatik yağlanma ile D vitamini arasında ilişki olduğunu kabul eden birçok çalışma bulunmaktadır fakat aralarındaki mekanizma veya D vitaminin tam etki mekanizması belirlenememiştir.

Güncel bir araştırmaya göre D vitamini ve hepatik yağlanma arasındaki ilişki miRNA'larla ilgili olabilir. miRNA'lar D vitamini tarafından düzenlenmektedir ve hepatik yağlanma varlığında miRNA'ların düzensiz oldukları belirtilmiştir (Zhang Z, Moon R vd., 2023). Bir başka görüşe göre ise D vitamini NAFLD'ye insülin direnci ile etki etmektedir yani D vitamini aracılığı ile insülin direncinde görülen iyileşme NAFLD tablosunda gerilemeye neden olabilmektedir. NAFLD'li hastalarda D vitamini seviyelerinin düşük olduğu ve NAFLD patolojisinde düşük D vitamini seviyelerinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Yine aynı araştırmacı ve ekibi birkaç yıl sonra D vitamini ve NAFLD arasında diğer faktörlerden bağımsız bir şekilde ilişkileri olduğunu göstermişlerdir (Targher G vd., 2007- Targher G vd., 2014). D vitamini seviyelerinin NAFLD üzerindeki etkilerini inceleyen başka bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş düşük D vitamini seviyelerinin direkt NAFLD ile bağlantılı olduğunu ve NAFLD'li hastalarda D vitamini yeterliliğinin daha az bulunduğunu belirtmişlerdir (Barchetta I vd., 2011). Yakın zamanda yapılan bir çalışma obez ve zayıf NAFLD'li hastaların D vitamini düzeylerini karşılaştırmıştır. BKİ değeri 24 kg/m<sup>2</sup> ve düşük olan NAFLD'li hastalar zayıf, BKİ 24 kg/m<sup>2</sup> den yüksek olan hastalar obez olarak sınıflandırılmıştır. Düşük D vitamini düzeyleri obez NAFLD'li hastalarla ilişkilendirilmişken zayıf NAFLD'li hastalarda bir ilişki olmadığını bulmuşlardır. Bununla beraber obez NAFLD görülen bireylerin obez NAFLD görülmeyen gruba göre daha düşük D vitamini seviyelerinin olduğunu da belirtmişlerdir (Wang O vd., 2021). Bu konu ile ilgili toplam 309 çalışmayı dahil eden bir meta analiz sonucuna göre D vitamini replasmanın NAFLD' de faydalı olabileceği ve düşük D vitamini seviyelerinin NAFLD oluşmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (Liu T vd., 2020).

Bu çalışmada NAFLD görülen bireylerin D vitamini durumları değerlendirildiğinde; NAFLD görülmeyen grubun ortalama D vitamini düzeyi 12,34 ng/ mL iken NAFLD 1.derece 11,77 ng/ mL; 2.ve 3.derece 15,10 ng/ mL olarak tespit edilmiştir. D vitamini konsantrasyonlarının tüm gruplarda ciddi eksik olduğu görülse de gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p: 0,191). NAFLD derecelerine göre baktığımızda

D vitamini seviyeleri ciddi eksik ve eksik olanların sayısı yetersiz olan gruptan fazladır. Gruplar arası dağılımın eşit olması ve daha geniş katılımcı, sadece karaciğer biyopsisi ile tanı almış NAFLD' li hastaların çalışmaya dahil edilmesi, obez olanlar ve obez olmayanların kıyaslamasının yapılması ile NAFLD ve D vitamini arasındaki ilişkinin anlamlı olması beklenmektedir.

NAFLD ve D vitamini ilişkisinin açık ve etkili olduğunu gösteren çalışmalara rağmen D vitamini takviyelerinin NAFLD' ye bir etkisinin olmadığı sonucuna varan meta analizler de vardır (Tabrizi R vd., 2017). Başka bir çalışma da yine D vitamini düzeylerinin NAFLD ilerlemesinde veya iyileşmesinde herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmiştir (Jaruvongvanich V vd., 2017). Bu konu ile ilgili diğer bir meta analize göre ise NAFLD' li kişilerde D vitamini replasmanının İD iyileşmesinde, AKŞ' yi düşürmede etkili iken NAFLD üzerinde bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır (Guo XF vd., 2020).

Bu çalışmada ise açlık insülin ve AST değerleri arasında çok zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır (r:0,06). Yine insülin ve LDL düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p:0,49). Araştırmacılar trigliserit seviyelerinin yükselmesi ile HDL seviyelerinin düştüğünü ve bu durumun da insülin direncine neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada açlık insülin ve trigliserit düzeyleri arasında son derece anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p:0,00) ve İD görülen grubun sayıca fazla olması yukarıdaki görüşü desteklemektedir.

Tip 2 diyabet ve insülin direncinin NAFLD için bir risk faktörü olduğu artık iyi bilinmektedir. Yapılan bir araştırma bu görüşü desteklemiştir; T<sub>2</sub>DM'li ve beden kütle indeksi 23 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan bireylerde D vitamini düzeylerinin yetersiz olması durumunda NAFLD görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. D vitamini düzeylerinin referans aralıklarında tutulması gerektiği önerisini vermiştir (Xing Y vd., 2022). Bu çalışmada AKŞ ile HbA1c arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanırken HbA1c ile karaciğer enzimi arasında-AST- zayıf pozitif korelasyon vardır.

Karaciğer enzimleri ve D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada AST, ALT ve D vitamini arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. AST düzeylerinin, D vitamini yetersizliği görülen grubun yeterli olan gruba kıyasla artış gösterdiği tespit edilmiştir (Izadi A vd., 2019). Bu çalışmada ALT, AST ve D vitamini arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

## ALTINCI BÖLÜM

### SONUÇ VE ÖNERİLER

18-63 yaş aralığında olan Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyet polikliniğine başvuran ve dahil edilmeme kriterlerini karşılayan beden kütle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olan toplam 61 obez hastayla bu çalışma yapılmıştır. Dahil edilen hastaların İnsülin direnci ve hepatosteatoz (NAFLD) varlığı durumları D vitamini seviyelerine göre 3 gruba ayırarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. D vitamini düzeylerinin hepatosteatoz ve insülin direnci arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına göre; katılımcıların %88,5'ini kadınlar oluştururken %11,5'ini erkekler oluşturmaktadır. Ortalama yaş  $35,48 \pm 11,69$  yıl olarak bulunmuştur. Tüm bireylerin ortalama beden kütle indeksi değeri  $34,83 \pm 3,94 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Tüm katılımcıların D vitamini düzeyi ortalaması  $12,58 \pm 5,85 \text{ ng/mL}$  olduğu saptanmıştır. Katılımcıların %44,2'sinde D vitamini ciddi eksik, %42,6'sında eksik ve %13,1'inde yetersiz olduğu görülmüştür. Katılımcılar arasında D vitamini yeterliliğine rastlanılmamıştır. Katılımcıların 34'ünde hepatosteatoz (NAFLD) görülmezken 27'sinde görülmüştür. Hepatik yağlanması olanlar derecelendirildiğinde 17 kişide 1.derece, 10 kişide 2.ve 3.derece NAFLD olduğu tespit edilmiştir. NAFLD gruplarının D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Hepatosteatoz derecelendirmelerine göre biyokimyasal bulgular değerlendirildiğinde trigliserit seviyelerinde anlamlı farklılıklar görülmüştür ( $p<0,05$ ). İkinci ve üçüncü derece NAFLD derecesine sahip olan grup diğer iki gruba göre daha yüksek ortalamaya sahiptir. Birinci dereceye sahip olan grup NAFLD görülmeyenlere kıyasla daha yüksek trigliserit ortalamasına sahiptir.

Ortalama açlık insülin değeri  $15,55 \pm 8,28 \text{ mIU/mL}$  olarak bulunmuştur. Kadınlarda ortalama insülin değeri  $16,09 \pm 8,44 \text{ mIU/mL}$  olarak belirlenirken erkeklerde  $15,55 \pm 8,28 \text{ mIU/mL}$  olarak belirlenmiştir. HOMA sınıflandırmasına göre katılımcıların 42'sinde insülin direnci varken 19'unda insülin direnci görülmemiştir. Ortalama HOMA değerleri kadın ve erkeklerde sırasıyla  $3,37 \pm 1,79 \text{ mg/dL}$  ve  $3,83 \pm 2,23 \text{ mg/dL}$  olarak bulunmuştur. Erkeklerin HOMA değeri kadınlardan daha yüksektir.

İnsülin direnci görülen bireylerin ortalama D vitamini düzeyleri  $12,69 \pm 5,11 \text{ ng/mL}$  iken İD görülmeyenlerin ortalaması  $12,34 \pm 6,21 \text{ ng/mL}$  olduğu görülmüştür.

D vitamini düzeylerine göre; İD olmayan grubun 9'unda ciddi eksiklik, 8'inde eksik, 2'sinde yetersiz D vitamini düzeylerinin olduğu belirlenirken İD olan grupta; 18 kişide ciddi eksik, 17 kişide eksik, 7 kişide yetersiz olduğu bulunmuştur. İD görülen ve görülmeyen gruplar D vitamini düzeylerine göre karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,818).

Katılımcıların biyokimyasal değerlerinin korelasyonuna bakıldığında; AKŞ ile HbA1c kendi aralarında orta düzeyde pozitif korelasyon gösterirken AKŞ- HbA1c'nin ALT, AST, trigliserit değerleri arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. HbA1c değeri ile AST değeri arasında zayıf pozitif korelasyon vardır. ALT ve AST değerleri arasında yüksek düzeyde, ALT değeri ile trigliserit değeri arasında zayıf pozitif korelasyon görülmüştür. Trigliserit değeri ile HDL arasında zayıf negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir. İnsülin ile glikoz, AST değerleri arasında yüksek pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. D vitamini ile zayıf negatif korelasyon gösteren bulgular; HbA1c, ALT, AST' dir. İnsülin ve trigliserit arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p<0,5).

Çalışmanın Kısıtlılıkları; gruplar arasındaki dağılımın eşit olmaması, biyokimyasal testlerde total kolesterol, VLDL, GGT değerlerinin her hastanın biyokimyasal testlerinde bulunamamasından dolayı lipit profillerinin kapsamlı analizinin yapılamaması, katılımcı sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Öneriler;

Obezite birçok hastalığı içinde barındırabilecek multifaktöriyel bir hastalıktır. İD, lipit profillerindeki normal olmayan durumlar, karaciğer hastalıkları gibi birçok mekanizmayı etkileyebilmektedir. Obez bireylerde birden fazla hastalık birbirleriyle bağlı bir şekilde ortaya çıkabilmektedir. Obezlerde yapılacak biyokimyasal bulgulardan özellikle lipit, glikoz profilleri ve açlık insülin düzeylerine bakılması gelişebilecek insülin direnci ve diyabetin habercisi olacağından daha rahat önlemler alınabilir. Obez bireyler İD gelişimi olduğundan habersiz olabilir ve bu durum diyabet için büyük risk faktörüdür; bu sebeple açlık insülin değerine mutlaka bakılmalı ve tedavi edilmelidir.

Obezite tedavi edilirken multidisipliner ekiple çalışmalı ve diyetisyen muhakkak bu ekibe dahil edilmelidir. Hastanın tüm durumları göz önünde bulundurularak bir beslenme programı oluşturulmalıdır. Aynı zamanda yine uzmanlar tarafından bireyler

fiziksel aktivite yapmaya teşvik edilmelidir. Tüm bu girişimlerle lipit ve glikoz seviyelerinin referans aralıklarına getirilmesi hedeflenmelidir.

Son yıllarda çok sık bir biçimde D vitamini eksikliği görülmektedir. Mevsimsel geçiş, dini inanışlar, doğru olmayan güneşlenme biçimleri, gıdalarda D vitamini bulunmaması ya da spesifik gıdalarda çok az bulunması vb. durumları D vitamini eksikliği sebepleri arasında sayılabilmektedir. D vitamini yeterliliğinin daha az görülmesi bu çalışmaya da yansımıştır. Yapılan araştırmalar obezitede D vitamini kullanım alanının daha da geniş olabileceğinden dolayı çabuk tükendiğini belirtmişlerdir. Bu sebeple özellikle obez bireylerin D vitamini düzeyleri belirli periyotlarla düzenli olarak bir uzman tarafından bakılmalı ve eksikliği halinde desteği verilmelidir.

Çalışmamızda D vitamininin hepatosteatoz ve insülin direncinde anlamlı farklılıklar oluşturmadığını görsek de D vitamini eksikliğinin prediyabet, İD, NAFLD' yi dolaylı olarak etkileyebileceği ihtimalini düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş kapsamlı müdahale çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

## YEDİNCİ BÖLÜM

### KAYNAKÇA

- Abbas M. A. (2017). Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 165(Pt B), 369–381. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.004>
- Abenavoli, L., Di Renzo, L., Boccuto, L., Alwardat, N., Gratteri, S., & De Lorenzo, A. (2018). Health benefits of Mediterranean diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 12(9), 873–881. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1503947>
- Ahmed, B., Sultana, R., & Greene, M. W. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 137, 111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
- Ajmera, V., & Loomba, R. (2021). Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. *Molecular metabolism*, 50, 101167. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101167>
- Alami, F., Alizadeh, M., & Shateri, K. (2022). The effect of a fruit-rich diet on liver biomarkers, insulin resistance, and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 57(10), 1238–1249. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2071109>
- Ali, A. T., & Crowther, N. J. (2005). Body fat distribution and insulin resistance. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 95(11), 878–880.
- Aliashrafi, S., Ebrahimi-Mameghani, M., Jafarabadi, M. A., Lotfi-Dizaji, L., Vaghef-Mehrabany, E., & Arefhosseini, S. R. (2020). Effect of high-dose vitamin D supplementation in combination with weight loss diet on glucose homeostasis, insulin resistance, and matrix metalloproteinases in obese subjects with vitamin D deficiency: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 45(10), 1092–1098. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0773>

- Alphan EM, Baş M, Baysal A, Merdol TK, Kızıltan G, Gülden P, Özenoğlu A, ..., Özfıdan AT. (2018).“ Hastalıklarda Beslenme Tedavisi”, 4.Baskı, S:603-604
- Altieri, B., Grant, W. B., Della Casa, S., Orio, F., Pontecorvi, A., Colao, A., Sarno, G., & Muscogiuri, G. (2017). Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(16), 3472–3488. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1136922>
- American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 35 Suppl 1(Suppl 1), S64–S71. <https://doi.org/10.2337/dc12-s064>
- Aras, M., Tchang, B. G., & Pape, J. (2021). Obesity and Diabetes. *The Nursing clinics of North America*, 56(4), 527–541. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2021.07.008>
- Arner P. (2003). The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 14(3), 137–145. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(03\)00024-9](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(03)00024-9)
- Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., Medina, F. X., Battino, M., Belahsen, R., Miranda, G., Serra-Majem, L., & Mediterranean Diet Foundation Expert Group (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public health nutrition*, 14(12A), 2274–2284. <https://doi.org/10.1017/S1368980011002515>
- Badawi, A., Sayegh, S., Sadoun, E., Al-Thani, M., Arora, P., & Haddad, P. S. (2014). Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 7, 297–303. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S60569>
- Barchetta, I., Angelico, F., Del Ben, M., Baroni, M. G., Pozzilli, P., Morini, S., & Cavallo, M. G. (2011). Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC medicine*, 9, 85. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-85>

- Baysal Yusuf, D.F. (2017). Obezitede Diyetin Düzenlenmesi. *Klinik Tıp Bilimleri*, 5(5), 1-4.
- Belin, R. J., & He, K. (2007). Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnesium research*, 20(2), 107–129.
- Bellentani, S., Saccoccio, G., Masutti, F., Crocè, L. S., Brandi, G., Sasso, F., Cristanini, G., & Tiribelli, C. (2000). Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Annals of internal medicine*, 132(2), 112–117. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004>
- Benedik E. (2022). Sources of vitamin D for humans. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 92(2), 118–125. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000733>
- Bergia, R. E., Giacco, R., Hjorth, T., Biskup, I., Zhu, W., Costabile, G., Vitale, M., Campbell, W. W., Landberg, R., & Riccardi, G. (2022). Differential Glycemic Effects of Low- versus High-Glycemic Index Mediterranean-Style Eating Patterns in Adults at Risk for Type 2 Diabetes: The MEDGI-Carb Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 14(3), 706. <https://doi.org/10.3390/nu14030706>
- Bikle D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 21(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Blüher M. (2010). The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Current opinion in lipidology*, 21(1), 38–43. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283346ccc>
- Blüher M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Boden G. (2011). Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 18(2), 139–143. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283444b09>

- Bolluk S, Akbulut G. D vitamini ve diabetes mellitus. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2013; 8(2): 65-72.
- Botella-Carretero, J. I., Alvarez-Blasco, F., Villafruela, J. J., Balsa, J. A., Vázquez, C., & Escobar-Morreale, H. F. (2007). Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 26(5), 573–580. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.05.009>
- Bray, G. A., Kim, K. K., Wilding, J. P. H., & World Obesity Federation (2017). Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(7), 715–723. <https://doi.org/10.1111/obr.12551>
- Browning, L. M., Hsieh, S. D., & Ashwell, M. (2010). A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0·5 could be a suitable global boundary value. *Nutrition research reviews*, 23(2), 247–269. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000144>
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*, 65(8), 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- Caballero B. (2019). Humans against Obesity: Who Will Win?. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(suppl\_1), S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
- Cashman K. D. (2020). Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcified tissue international*, 106(1), 14–29 <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>
- Cefalo, C. M. A., Conte, C., Sorice, G. P., Moffa, S., Sun, V. A., Cinti, F., Salomone, E., Muscogiuri, G., Brocchi, A. A. G., Pontecorvi, A., Mezza, T., & Giaccari, A. (2018). Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 26(4), 651–657. <https://doi.org/10.1002/oby.22132>

- Celik, O., & Yildiz, B. O. (2021). Obesity and physical exercise. *Minerva endocrinology*, 46(2), 131–144. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.20.03361-1>
- Chacko, S. A., Song, Y., Manson, J. E., Van Horn, L., Eaton, C., Martin, L. W., McTiernan, A., Curb, J. D., Wylie-Rosett, J., Phillips, L. S., Plodkowski, R. A., & Liu, S. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 94(1), 209–217. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010272>
- Chakravarthy, M. V., Waddell, T., Banerjee, R., & Guess, N. (2020). Nutrition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Perspectives. *Gastroenterology clinics of North America*, 49(1), 63–94. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.09.003>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., Charlton, M., & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(6), 2005–2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
- Chaput J. P. (2014). Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiology & behavior*, 134, 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.09.006>
- Chaput, J. P., McHill, A. W., Cox, R. C., Broussard, J. L., Dutil, C., da Costa, B. G. G., Sampasa-Kanyinga, H., & Wright, K. P., Jr (2023). The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nature reviews. Endocrinology*, 19(2), 82–97. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00747-7>
- Chatrath, H., Vuppalanchi, R., & Chalasani, N. (2012). Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*, 32(1), 22–29. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306423>
- Chen, X., Chu, C., Doebis, C., von Baehr, V., & Hocher, B. (2021). Sex-Dependent Association of Vitamin D With Insulin Resistance in Humans. *The Journal*

*of clinical endocrinology and metabolism*, 106(9), e3739–e3747.  
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab213>

Choi, Y. J., Jeon, S. M., & Shin, S. (2020). Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 12(7), 2005. <https://doi.org/10.3390/nu12072005>

Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>

Cipriani, C., Pepe, J., Piemonte, S., Colangelo, L., Cilli, M., & Minisola, S. (2014). Vitamin d and its relationship with obesity and muscle. *International journal of endocrinology*, 2014, 841248. <https://doi.org/10.1155/2014/841248>

Coker, R. H., Williams, R. H., Yeo, S. E., Kortebein, P. M., Bodenner, D. L., Kern, P. A., & Evans, W. J. (2009). The impact of exercise training compared to caloric restriction on hepatic and peripheral insulin resistance in obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(11), 4258–4266. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2033>

Cooper, A. J., Gupta, S. R., Moustafa, A. F., & Chao, A. M. (2021). Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment. *Current obesity reports*, 10(4), 458–466. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00453-x>

Çolak, Y. Tuncer, (2010). NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI VE STEATOHEPATİT. *Journal of Istanbul Faculty Medicine*, 73 (3), 85-91. Retrieved from [https://dergipark.org.tdel r./tr/pub/iuitfd/issue/9266/115887](https://dergipark.org.tr/tr/pub/iuitfd/issue/9266/115887)

Dallman M. F. (2010). Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 21(3), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.10.004>

- Davidson, M. B., Duran, P., Lee, M. L., & Friedman, T. C. (2013). High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes care*, *36*(2), 260–266. <https://doi.org/10.2337/dc12-1204>
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842-5. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2. PMID: 9547102.
- De Lorenzo, A., Noce, A., Bigioni, M., Calabrese, V., Della Rocca, D. G., Di Daniele, N., Tozzo, C., & Di Renzo, L. (2010). The effects of Italian Mediterranean organic diet (IMOD) on health status. *Current pharmaceutical design*, *16*(7), 814–824. <https://doi.org/10.2174/138161210790883561>
- de Oliveira, L. F., de Azevedo, L. G., da Mota Santana, J., de Sales, L. P. C., & Pereira-Santos, M. (2020). Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, *21*(1), 67–76. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09527-7>
- Del Ben, M., Polimeni, L., Brancorsini, M., Di Costanzo, A., D'Erasmus, L., Baratta, F., Loffredo, L., Pastori, D., Pignatelli, P., Violi, F., Arca, M., & Angelico, F. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and patatin-like phospholipase domain-containing protein3 gene variants. *European journal of internal medicine*, *25*(6), 566–570. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.05.012>
- DeLuca H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, *80*(6 Suppl), 1689S–96S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>
- Demer, L. L., Hsu, J. J., & Tintut, Y. (2018). Steroid Hormone Vitamin D: Implications for Cardiovascular Disease. *Circulation research*, *122*(11), 1576–1585. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311585>
- Denou, E., Marcinko, K., Surette, M. G., Steinberg, G. R., & Schertzer, J. D. (2016). High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *American journal of physiology. Endocrinology and*

- Dhurandhar, N. V., Petersen, K. S., & Webster, C. (2021). Key causes and contributors of obesity: a perspective. *Nursing Clinics*, 56(4), 449-464.
- Diyabet Diyetisyenliği Derneği (DİYED). *Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi*. İstanbul: Diyetisyenliği Derneği; 2019.
- Dominguez, L. J., Veronese, N., Di Bella, G., Cusumano, C., Parisi, A., Tagliaferri, F., Ciriminna, S., & Barbagallo, M. (2023). Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. *Experimental gerontology*, 174, 112121. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112121>
- Drożdż, K., Nabrdalik, K., Hajzler, W., Kwiendacz, H., Gumprecht, J., & Lip, G. Y. H. (2021). Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Diabetes, and Cardiovascular Disease: Associations with Fructose Metabolism and Gut Microbiota. *Nutrients*, 14(1), 103. <https://doi.org/10.3390/nu14010103>
- Dusso, A. S., Brown, A. J., & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *American journal of physiology. Renal physiology*, 289(1), F8–F28. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>
- Ebadi, S. A., Sharifi, L., Rashidi, E., Ebadi, S. S., Khalili, S., Sadeghi, S., Afzali, N., & Shiri, S. M. (2021). Supplementation with vitamin D and insulin homeostasis in healthy overweight and obese adults: A randomized clinical trial. *Obesity research & clinical practice*, 15(3), 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.03.004>
- El Hajj, C., Chardigny, J. M., Boirie, Y., Yammine, K., Helou, M., & Walrand, S. (2018). Effect of Vitamin D Treatment on Glucose Homeostasis and Metabolism in Lebanese Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *The journal of nutrition, health & aging*, 22(9), 1128–1132. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1083-8>
- ELDerawi, W. A., Naser, I. A., Taleb, M. H., & Abutair, A. S. (2018). The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type

Eley, V. A., Thuzar, M., Navarro, S., Dodd, B. R., & van Zundert, A. A. (2021). Obesity, metabolic syndrome, and inflammation: An update for anaesthetists caring for patients with obesity. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 40(6), 100947.  
<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100947>

Erem, C. (2015). Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *IJC Metabolic & Endocrine*, 8, 38-41.

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 64(6), 1388–1402.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

Fabbrini, E., Sullivan, S., & Klein, S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(2), 679–689. <https://doi.org/10.1002/hep.23280>

Fact Sheets/Obesity and Overweight [updated 01.04.2020; cited 15.09.2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>

Fan, J. G., Kim, S. U., & Wong, V. W. (2017). New trends on obesity and NAFLD in Asia. *Journal of hepatology*, 67(4), 862–873.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.003>

Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>

Fu, Z., Xu, C., Shu, Y., Xie, Z., Lu, C., & Mo, X. (2020). Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US

children. *Public health nutrition*, 23(7), 1214–1222.  
<https://doi.org/10.1017/S1368980019001137>

Gallagher, J. C., Yalamanchili, V., & Smith, L. M. (2013). The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 136, 195–200.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.003>

Geier A. (2011). Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 55(2), 273–275. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.026>

Gelli, C., Tarocchi, M., Abenavoli, L., Di Renzo, L., Galli, A., & De Lorenzo, A. (2017). Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 23(17), 3150–3162.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3150>

Giustina, A., Adler, R. A., Binkley, N., Bollerslev, J., Bouillon, R., Dawson-Hughes, B., Ebeling, P. R., Feldman, D., Formenti, A. M., Lazaretti-Castro, M., Marcocci, C., Rizzoli, R., Sempos, C. T., & Bilezikian, J. P. (2020). Consensus statement from 2<sup>nd</sup> International Conference on Controversies in Vitamin D. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 21(1), 89–116.  
<https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>

Guagnano, M. T., D'Ardes, D., Di Giovanni, P., Rossi, I., Bocatonda, A., Bucci, M., & Cipollone, F. (2023). Gender, Obesity, Fat Distribution and 25-Hydroxyvitamin D. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 59(6), 1123.  
<https://doi.org/10.3390/medicina59061123>

Guo, X. F., Wang, C., Yang, T., Li, S., Li, K. L., & Li, D. (2020). Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & function*, 11(9), 7389–7399.  
<https://doi.org/10.1039/d0fo01095b>

Güven, G. S., & Gürlek, A. (2004). Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Acta Medica*, 35(2), 96-99.

- H, P., O, C., DA, U., O, G., & Ng, D. (2013). The impact of Vitamin D Replacement on Glucose Metabolism. *Pakistan journal of medical sciences*, 29(6), 1311–1314. <https://doi.org/10.12669/pjms.296.3891>
- Hajhashemy, Z., Foshati, S., & Saneei, P. (2022). Relationship between abdominal obesity (based on waist circumference) and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutrition reviews*, 80(5), 1105–1117. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab070>
- Hashemian, M., Merat, S., Poustchi, H., Jafari, E., Radmard, A. R., Kamangar, F., Freedman, N., Hekmatdoost, A., Sheikh, M., Boffetta, P., Sinha, R., Dawsey, S. M., Abnet, C. C., Malekzadeh, R., & Etemadi, A. (2021). Red Meat Consumption and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Population With Low Meat Consumption: The Golestan Cohort Study. *The American journal of gastroenterology*, 116(8), 1667–1675. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001229>
- Hashimoto, E., Taniai, M., & Tokushige, K. (2013). Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28 Suppl 4, 64–70. <https://doi.org/10.1111/jgh.12271>
- Hassapidou, M., Vlassopoulos, A., Kalliostra, M., Govers, E., Mulrooney, H., Ells, L., Salas, X. R., Muscogiuri, G., Darleska, T. H., Busetto, L., Yumuk, V. D., Dicker, D., Halford, J., Woodward, E., Douglas, P., Brown, J., & Brown, T. (2023). European Association for the Study of Obesity Position Statement on Medical Nutrition Therapy for the Management of Overweight and Obesity in Adults Developed in Collaboration with the European Federation of the Associations of Dietitians. *Obesity facts*, 16(1), 11–28. <https://doi.org/10.1159/000528083>
- Heaney, R. P., Davies, K. M., Chen, T. C., Holick, M. F., & Barger-Lux, M. J. (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *The American journal of clinical nutrition*, 77(1), 204–210. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.204>
- Hemmingsen, B., Gimenez-Perez, G., Mauricio, D., Roqué I Figuls, M., Metzendorf, M. I., & Richter, B. (2017). Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated

complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD003054. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003054.pub4>

Hjeltnesaeth, J., Hofsvø, D., Aasheim, E. T., Jenssen, T., Moan, J., Hager, H., Røislien, J., & Bollerslev, J. (2009). Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovascular diabetology*, 8, 7. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-7>

Holick M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 18(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

Hoseini, S. A., Aminorroaya, A., Iraj, B., & Amini, M. (2013). The effects of oral vitamin D on insulin resistance in pre-diabetic patients. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 18(1), 47–51.

Hruby, A., & Hu, F. B. (2015). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 33(7), 673–689. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>

Hu, Z., Zhi, X., Li, J., Li, B., Wang, J., Zhu, J., & Zhang, Z. (2023). Effects of long-term vitamin D supplementation on metabolic profile in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 225, 106198. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106198>

Huang, X., Yang, Y., Jiang, Y., Zhou, Z., & Zhang, J. (2023). Association between vitamin D deficiency and lipid profiles in overweight and obese adults: a

systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, 23(1), 1653.  
<https://doi.org/10.1186/s12889-023-16447-4>

Huang, Y., Ishizuka, T., Miura, A., Kajita, K., Ishizawa, M., Kimura, M., Yamamoto, Y., Kawai, Y., Morita, H., Uno, Y., & Yasuda, K. (2002). Effect of 1 alpha,25-dihydroxy vitamin D3 and vitamin E on insulin-induced glucose uptake in rat adipocytes. *Diabetes research and clinical practice*, 55(3), 175–183. [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(01\)00324-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00324-2)

Hyder, M.A., Hasan, M., & Mohieldein, A.H. (2013). Comparative Levels of ALT, AST, ALP and GGT in Liver associated Diseases. *European Journal of Experimental Biology*, 3.

Iqbal, U., Perumpail, B. J., Akhtar, D., Kim, D., & Ahmed, A. (2019). The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 6(1), 41.  
<https://doi.org/10.3390/medicines6010041>

Ismailova, A., & White, J. H. (2022). Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 23(2), 265–277.  
<https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>

Izadi, A., Aliasghari, F., Gargari, B. P., & Ebrahimi, S. (2020). Strong association between serum Vitamin D and Vaspin Levels, AIP, VAI and liver enzymes in NAFLD patients. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 90(1-2), 59–66.  
<https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000443>

Jaacks, L. M., Vandevijvere, S., Pan, A., McGowan, C. J., Wallace, C., Imamura, F., Mozaffarian, D., Swinburn, B., & Ezzati, M. (2019). The obesity transition: stages of the global epidemic. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(3), 231–240. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30026-9)

Jaruvongvanich, V., Ahuja, W., Sanguankeo, A., Wijarnpreecha, K., & Upala, S. (2017). Vitamin D and histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian*

*Association for the Study of the Liver*, 49(6), 618–622.  
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.02.003>

Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., Yanovski, S. Z., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, ... Obesity Society (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2985–3023.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>

Jorde, R., Sneve, M., Emaus, N., Figenschau, Y., & Grimnes, G. (2010). Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *European journal of nutrition*, 49(7), 401–407. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0098-7>

Jura, M., & Kozak, L. P. (2016). Obesity and related consequences to ageing. *Age* (Dordrecht, Netherlands), 38(1), 23. <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9884-3>

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840–846. <https://doi.org/10.1038/nature05482>

Kalan, I., & Yeşil, Y. (2010). Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. *Diyabet ve obezite*, 78.

Kaya A, Turan E, Uyar M, Bayram F, Turan Y. The prevalence of insulin resistance in the Turkish Population: A study conducted with 3331 participants. *EJMO* 2017;1(4):202–206.

Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity* (2005), 32(9), 1431–1437. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>

- Khwanchuea, R., & Punsawad, C. (2022). Associations Between Body Composition, Leptin, and Vitamin D Varied by the Body Fat Percentage in Adolescents. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 876231. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.876231>
- Kitabchi, A. E., Temprosa, M., Knowler, W. C., Kahn, S. E., Fowler, S. E., Haffner, S. M., Andres, R., Saudek, C., Edelstein, S. L., Arakaki, R., Murphy, M. B., Shamon, H., & Diabetes Prevention Program Research Group (2005). Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes*, *54*(8), 2404–2414. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2404>
- Klein, S., Burke, L. E., Bray, G. A., Blair, S., Allison, D. B., Pi-Sunyer, X., Hong, Y., Eckel, R. H., & American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (2004). Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, *110*(18), 2952–2967. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E>
- Kopelman PG., Dunitz M. (2003) Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And Yayıncılık, İstanbul.
- Kotronen, A., Westerbacka, J., Bergholm, R., Pietiläinen, K. H., & Yki-Järvinen, H. (2007). Liver fat in the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *92*(9), 3490–3497. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0482>
- Lavie, C. J., De Schutter, A., Patel, D. A., Romero-Corral, A., Artham, S. M., & Milani, R. V. (2012). Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(15), 1374–1380. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.037>

- Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & metabolism journal*, 46(1), 15–37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- Liu, E., Meigs, J. B., Pittas, A. G., McKeown, N. M., Economos, C. D., Booth, S. L., & Jacques, P. F. (2009). Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *The Journal of nutrition*, 139(2), 329–334. <https://doi.org/10.3945/jn.108.093831>
- Liu, T., Xu, L., Chen, F. H., & Zhou, Y. B. (2020). Association of serum vitamin D level and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 32(2), 140–147. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001486>
- Lobstein, T., Brinsden, H., & Neveux, M. (2022). World obesity atlas 2022.
- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015 Mar;47(3):181-90. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25739820.
- Lu, W., Li, S., Li, J., Wang, J., Zhang, R., Zhou, Y., Yin, Q., Zheng, Y., Wang, F., Xia, Y., Chen, K., Liu, T., Lu, J., Zhou, Y., & Guo, C. (2016). Effects of Omega-3 Fatty Acid in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterology research and practice*, 2016, 1459790. <https://doi.org/10.1155/2016/1459790>
- Major, G. C., Alarie, F., Doré, J., Phouttama, S., & Tremblay, A. (2007). Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *The American journal of clinical nutrition*, 85(1), 54–59. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.54>
- Malik, V. S., Willet, W. C., & Hu, F. B. (2020). Nearly a decade on - trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(11), 615–616. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00411-y>

- Malnick, S. D., & Knobler, H. (2006). The medical complications of obesity. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 99(9), 565–579. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl085>
- Manore M. M. (2005). Exercise and the Institute of Medicine recommendations for nutrition. *Current sports medicine reports*, 4(4), 193–198. <https://doi.org/10.1097/01.csmr.0000306206.72186.00>
- Manousopoulou, A., Al-Daghri, N. M., Garbis, S. D., & Chrousos, G. P. (2015). Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical investigation*, 45(10), 1113–1126. <https://doi.org/10.1111/eci.12510>
- Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Bugianesi, E., Lenzi, M., McCullough, A. J., Natale, S., Forlani, G., & Melchionda, N. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 50(8), 1844–1850. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1844>
- Marchesini, G., Bugianesi, E., Forlani, G., Cerrelli, F., Lenzi, M., Manini, R., Natale, S., Vanni, E., Villanova, N., Melchionda, N., & Rizzetto, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 37(4), 917–923. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50161>
- Martins, F. O., & Conde, S. V. (2022). Impact of Diet Composition on Insulin Resistance. *Nutrients*, 14(18), 3716. <https://doi.org/10.3390/nu14183716>
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Mezza, T., Muscogiuri, G., Sorice, G. P., Prioletta, A., Salomone, E., Pontecorvi, A., & Giaccari, A. (2012). Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes?. *Annals of nutrition & metabolism*, 61(4), 337–348. <https://doi.org/10.1159/000342771>

- Miao, J., Bachmann, K. N., Huang, S., Su, Y. R., Dusek, J., Newton-Cheh, C., Arora, P., & Wang, T. J. (2021). Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. *Journal of the American Heart Association*, *10*(10), e017727. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017727>
- Milić, S., Lulić, D., & Štimac, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World journal of gastroenterology*, *20*(28), 9330–9337. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9330>
- Mirabelli, M., Chiefari, E., Arcidiacono, B., Corigliano, D. M., Brunetti, F. S., Maggisano, V., Russo, D., Foti, D. P., & Brunetti, A. (2020). Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*, *12*(4), 1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>
- Mirhosseini, N., Vatanparast, H., Mazidi, M., & Kimball, S. M. (2017). The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *102*(9), 3097–3110. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01024>
- Mofrad, P., Contos, M. J., Haque, M., Sargeant, C., Fisher, R. A., Luketic, V. A., Sterling, R. K., Shiffman, M. L., Stravitz, R. T., & Sanyal, A. J. (2003). Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *37*(6), 1286–1292. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50229>
- Montemayor, S., Mascaró, C. M., Ugarriza, L., Casares, M., Llompart, I., Abete, I., Zulet, M. Á., Martínez, J. A., Tur, J. A., & Bouzas, C. (2022). Adherence to Mediterranean Diet and NAFLD in Patients with Metabolic Syndrome: The FLIPAN Study. *Nutrients*, *14*(15), 3186. <https://doi.org/10.3390/nu14153186>
- Morgan-Bathke, M., Raynor, H. A., Baxter, S. D., Halliday, T. M., Lynch, A., Malik, N., Garay, J. L., & Rozga, M. (2023). Medical Nutrition Therapy Interventions Provided by Dietitians for Adult Overweight and Obesity Management: An Academy of Nutrition and Dietetics Evidence-Based

- Practice Guideline. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 123(3), 520–545.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2022.11.014>
- Muscogiuri, G., Sorice, G. P., Prioletta, A., Policola, C., Della Casa, S., Pontecorvi, A., & Giaccari, A. (2010). 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity*, 18(10), 1906-1910.
- Muscogiuri, G., Verde, L., Sulu, C., Katsiki, N., Hassapidou, M., Frias-Toral, E., Cucalón, G., Pazderska, A., Yumuk, V. D., Colao, A., & Barrea, L. (2022). Mediterranean Diet and Obesity-related Disorders: What is the Evidence?. *Current obesity reports*, 11(4), 287–304. <https://doi.org/10.1007/s13679-022-00481-1>
- Nimitphong, H., Chanprasertyothin, S., Jongjaroenprasert, W., & Ongphiphadhanakul, B. (2009). The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endocrine*, 36(2), 205–210. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9216-9>
- Niroomand, M., Fotouhi, A., Irannejad, N., & Hosseinpanah, F. (2019). Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes research and clinical practice*, 148, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.12.008>
- Obert, J., Pearlman, M., Obert, L., & Chapin, S. (2017). Popular Weight Loss Strategies: a Review of Four Weight Loss Techniques. *Current gastroenterology reports*, 19(12), 61. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0603-8>
- Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31

- Park, S., Kim, D. S., & Kang, S. (2016). Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR- $\gamma$  expression in nonobese Type 2 diabetic rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 27, 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.013>
- Peña-Romero, A. C., Navas-Carrillo, D., Marín, F., & Orenes-Piñero, E. (2018). The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(17), 3030–3041. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1349731>
- Pereira, M., Ribas de Farias Costa, P., Miranda Pereira, E., Russoni de Lima Lago, I., & Marlucia Oliveira, A. (2021). Does vitamin D deficiency increase the risk of obesity in adults and the elderly? A systematic review of prospective cohort studies. *Public health*, 190, 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.04.031>
- Pereira-Santos, M., Costa, P. R., Assis, A. M., Santos, C. A., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(4), 341–349. <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
- Pérez-Castrillon, J. L., Usategui-Martín, R., & Pludowski, P. (2022). Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. *Nutrients*, 14(9), 1943. <https://doi.org/10.3390/nu14091943>
- Pludowski, P., Kos-Kudła, B., Walczak, M., Fal, A., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., Sieroszewski, P., Peregud-Pogorzelski, J., Lauterbach, R., Targowski, T., Lewiński, A., Spaczyński, R., Wielgoś, M., Pinkas, J., Jackowska, T., Helwich, E., Mazur, A., Ruchała, M., Zygmunt, A., Szalecki, M., Bossowski, A., ... Misiorowski, W. (2023). Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*, 15(3), 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>

- Pludowski, P., Takacs, I., Boyanov, M., Belaya, Z., Diaconu, C. C., Mokhort, T., Zherdova, N., Rasa, I., Payer, J., & Pilz, S. (2022). Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*, *14*(7), 1483. <https://doi.org/10.3390/nu14071483>
- Pourshahidi L. K. (2015). Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *74*(2), 115–124. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001578>
- Pragya PhD, P., Yadav Md, R. K., Khadgawat Dm, R., & Pandey PhD, R. M. (2021). Effect of Vitamin D Supplementation on Disposition Index in Non-Diabetic Indians with Obesity: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of dietary supplements*, *18*(6), 630–645. <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1827116>
- Rasouli, N., Brodsky, I. G., Chatterjee, R., Kim, S. H., Pratley, R. E., Staten, M. A., Pittas, A. G., & D2d Research Group (2022). Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *107*(1), 230–240. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab649>
- Remchak, M.-M. E., Piersol, K. L., Bhatti, S., Spaeth, A. M., Buckman, J. F., & Malin, S. K. (2021). Considerations for Maximizing the Exercise “Drug” to Combat Insulin Resistance: Role of Nutrition, Sleep, and Alcohol. *Nutrients*, *13*(5), 1708. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/nu13051708>
- Ricca, V., Castellini, G., Lo Sauro, C., Ravaldi, C., Lapi, F., Mannucci, E., Rotella, C. M., & Faravelli, C. (2009). Correlations between binge eating and emotional eating in a sample of overweight subjects. *Appetite*, *53*(3), 418–421. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.07.008>
- Rietman, A., Schwarz, J., Tomé, D., Kok, F. J., & Mensink, M. (2014). High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance?. *European journal of clinical nutrition*, *68*(9), 973–979. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.123>

- Rizzoli R. (2021). Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited?. *Aging clinical and experimental research*, 33(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01678-x>
- Rodrigues, G. D., Fiorelli, E. M., Furlan, L., Montano, N., & Tobaldini, E. (2021). Obesity and sleep disturbances: The "chicken or the egg" question. *European journal of internal medicine*, 92, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.017>
- Salehpour, A., Shidfar, F., Hosseinpanah, F., Vafa, M., Razaghi, M., Hoshiarrad, A., & Gohari, M. (2012). Vitamin D3 and the risk of CVD in overweight and obese women: a randomised controlled trial. *The British journal of nutrition*, 108(10), 1866–1873. <https://doi.org/10.1017/S0007114512000098>
- Saris, N. E., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J. A., & Lewenstam, A. (2000). Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 294(1-2), 1–26. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(99\)00258-2](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(99)00258-2)
- Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2013). Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(12), 1640–1661. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.07.010>
- Sears, B., & Perry, M. (2015). The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in health and disease*, 14, 121. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0123-1>
- Sempos, C. T., Heijboer, A. C., Bikle, D. D., Bollerslev, J., Bouillon, R., Brannon, P. M., DeLuca, H. F., Jones, G., Munns, C. F., Bilezikian, J. P., Giustina, A., & Binkley, N. (2018). Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British journal of clinical pharmacology*, 84(10), 2194–2207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>
- Seravalle, G., & Grassi, G. (2017). Obesity and hypertension. *Pharmacological research*, 122, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>

- Siddiqui, M. S., Harrison, S. A., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Bedossa, P., Castera, L., Dimick-Santos, L., Friedman, S. L., Greene, K., Kleiner, D. E., Megnien, S., Neuschwander-Tetri, B. A., Ratziu, V., Schabel, E., Miller, V., Sanyal, A. J., & Liver Forum Case Definitions Working Group (2018). Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(5), 2001–2012. <https://doi.org/10.1002/hep.29607>
- Soubry, A., Guo, L., Huang, Z., Hoyo, C., Romanus, S., Price, T., & Murphy, S. K. (2016). Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: Results from the TIEGER study. *Clinical epigenetics*, 8, 51. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0217-2>
- St-Arnaud R. (2008). The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Archives of biochemistry and biophysics*, 473(2), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.038>
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haefen, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)*, 365(9467), 1333–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
- Swinburn, B. A., Kraak, V. I., Allender, S., Atkins, V. J., Baker, P. I., Bogard, J. R., Brinsden, H., Calvillo, A., De Schutter, O., Devarajan, R., Ezzati, M., Friel, S., Goenka, S., Hammond, R. A., Hastings, G., Hawkes, C., Herrero, M., Hovmand, P. S., Howden, M., Jaacks, L. M., ... Dietz, W. H. (2019). The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet (London, England)*, 393(10173), 791–846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA). 1132 Yayın No.2019;Ankara.
- Tabrizi, R., Moosazadeh, M., Lankarani, K. B., Akbari, M., Heydari, S. T., Kolahdooz, F., Samimi, M., & Asemi, Z. (2017). The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Diabetes & metabolic syndrome, 11 Suppl 2*, S975–S982. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.07.025>
- Takiishi, T., Gysemans, C., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America, 39(2)*, . <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.013>
- Targher, G., Bertolini, L., Scala, L., Cigolini, M., Zenari, L., Falezza, G., & Arcaro, G. (2007). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, 17(7)*, 517–524. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.002>
- Topsakal Ş ve Akin F. Obezitenin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Klinik Değerlendirmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 2013. 6(1): p. 1-6.
- Tricò, D., Moriconi, D., Berta, R., Baldi, S., Quinones-Galvan, A., Guiducci, L., Taddei, S., Mari, A., & Nannipieri, M. (2021). Effects of Low-Carbohydrate versus Mediterranean Diets on Weight Loss, Glucose Metabolism, Insulin Kinetics and  $\beta$ -Cell Function in Morbidly Obese Individuals. *Nutrients, 13(4)*, 1345. <https://doi.org/10.3390/nu13041345>
- Tsatsoulis, A., & Paschou, S. A. (2020). Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Current obesity reports, 9(2)*, 109–120. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0>
- Tucker, L. A., Erickson, A., LeCheminant, J. D., & Bailey, B. W. (2015). Dairy consumption and insulin resistance: the role of body fat, physical activity, and energy intake. *Journal of diabetes research, 2015*, 206959. <https://doi.org/10.1155/2015/206959>
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMED) 2019. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, Obezite, Lipid Metabolizma ve Hipertansiyon Çalışma Grubu; Ankara
- Upadhyay, J., Farr, O., Perakakis, N., Ghaly, W., & Mantzoros, C. (2018). Obesity as a Disease. *The Medical clinics of North America, 102(1)*, 13–33. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004>

- Vanlint S. (2013). Vitamin D and obesity. *Nutrients*, 5(3), 949–956. <https://doi.org/10.3390/nu5030949>
- Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. *Gaceta medica de Mexico*, 153(7), 852–863. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002714>
- Vega-López, S., Venn, B. J., & Slavin, J. L. (2018). Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 10(10), 1361. <https://doi.org/10.3390/nu10101361>
- Vekic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z., & Spasojevic-Kalimanovska, V. (2019). Obesity and dyslipidemia. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>
- Vessby B. (2003). Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Current opinion in lipidology*, 14(1), 15–19. <https://doi.org/10.1097/00041433-200302000-00004>
- Viner, R. M., Segal, T. Y., Lichtarowicz-Krynska, E., & Hindmarsh, P. (2005). Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Archives of disease in childhood*, 90(1), 10–14. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.036467>
- von Frankenberg, A. D., Marina, A., Song, X., Callahan, H. S., Kratz, M., & Utzschneider, K. M. (2017). A high-fat, high-saturated fat diet decreases insulin sensitivity without changing intra-abdominal fat in weight-stable overweight and obese adults. *European journal of nutrition*, 56(1), 431–443. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1108-6>
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1), 111–148. <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
- Walsh, J. S., Bowles, S., & Evans, A. L. (2017). Vitamin D in obesity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 24(6), 389–394. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>

- Wamberg, L., Kampmann, U., Stødkilde-Jørgensen, H., Rejnmark, L., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2013). Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *European journal of internal medicine*, 24(7), 644–649. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.005>
- Wang, Q., Shi, X., Wang, J., Zhang, J., & Xu, C. (2021). Low serum vitamin D concentrations are associated with obese but not lean NAFLD: a cross-sectional study. *Nutrition journal*, 20(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00690-9>
- Wang, Y., & Lim, H. (2012). The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 24(3), 176–188. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.688195>
- Weickert, M. O., & Pfeiffer, A. F. (2008). Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *The Journal of nutrition*, 138(3), 439–442. <https://doi.org/10.1093/jn/138.3.439>
- Wenclewska, S., Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., Bunk, M., & Śliwińska, A. (2019). Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. *International journal of molecular sciences*, 20(12), 2891. <https://doi.org/10.3390/ijms20122891>
- Wilcox G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical biochemist. Reviews*, 26(2), 19–39.
- Wood, R. J., & Fernandez, M. L. (2009). Carbohydrate-restricted versus low-glycemic-index diets for the treatment of insulin resistance and metabolic syndrome. *Nutrition reviews*, 67(3), 179–183. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00186.x>
- Wright, S. M., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal imaging*, 37(5), 730–732. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9862-x>

- Xing, Y., Cheng, T., Zhou, F., & Ma, H. (2022). The Association Between Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Observational Cross-Sectional Study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, *15*, 269–280. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S348870>
- Yağbasan A, A., Ersoy,C., Çubukçu, E., Ölmez, Ö.F. & İmamoğlu, Ş.(2008). Morbid Obez Kadınlarda Sigara İçiminin Obezite İndeksleri, İnsülin Direnci, Kan basıncı, Glisemi ve Lipid Parametleri Üzerine Etkilerinin Resrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, *15* (4), 245-248. Retrieved from <https://dergipark.or.tr/tr/pub/totm/issue/13103/157844>
- Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., Chander Sharma, B., Mostafa, I., Bugianesi, E., Wai-Sun Wong, V., Yilmaz, Y., George, J., Fan, J., & Vos, M. B. (2019). Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *69*(6), 2672–2682. <https://doi.org/10.1002/hep.30251>
- Zafar, M. I., Mills, K. E., Zheng, J., Regmi, A., Hu, S. Q., Gou, L., & Chen, L. L. (2019). Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, *110*(4), 891–902. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz149>
- Zhang, D., Zhong, X., Cheng, C., Su, Z., Xue, Y., Liu, Y., Zhang, Y., Feng, M., Xu, Z., Zhao, T., Zhang, L., Huang, H., Li, W., & Li, X. (2023). Effect of Vitamin D and/or Calcium Supplementation on Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Subjects with Prediabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of agricultural and food chemistry*, *71*(1), 347–357. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c05469>
- Zhang, X., Ha, S., Lau, H. C., & Yu, J. (2023). Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Seminars in cancer biology*, *92*, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.03.008>
- Zhang, Z., Moon, R., Thorne, J. L., & Moore, J. B. (2023). NAFLD and vitamin D: Evidence for intersection of microRNA-regulated pathways. *Nutrition*

<https://doi.org/10.1017/S095442242100038X>

Zhang, Z., Thorne, J. L., & Moore, J. B. (2019). Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 22(6), 449–458. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000605>

Zittermann, A., Frisch, S., Berthold, H. K., Götting, C., Kuhn, J., Kleesiek, K., Stehle, P., Koertke, H., & Koerfer, R. (2009). Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *The American journal of clinical nutrition*, 89(5), 1321–1327. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27004>



**Ek 1. Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Çalışma  
Karar Tutanağı**



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu**

**KARAR TUTANAĞI**

01.11.2022 tarihinde toplanan Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından oylanarak alınan karar şöyledir:

Dr.Hüseyin ABDİK ve Medine SÖNMEZ'in "Obez Yetişkinlerde D Vitamini Düzeylerinin Hipertansiyon ve İnsülin Direnci ile İlişkisi" konu başlıklı retrospektif çalışmasını ilgili etik kurul onayı alındıktan sonra kurumumuzda yapması,oy birliği ile kabul edilmiştir.

(İlgilinin dilekçesi ektedir).

Dr. Öğr. Üyesi Emin Zeynep TARINI  
Patoloji Kliniği

Doç. Dr. Mehmet TAHTABAŞI  
Radyoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Ali Kemal ÖNCEL  
Üroloji Kliniği  
SUAM Eğitim Kurum Müdürü

Doç. Dr. Bedri Caner KAYA  
Başhekim, SUAM Müdürü  
Komisyon Başkanı

## Ek 2.Etik Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 08.04.2023-E.50119

T.C.  
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
ETİK KURULU  
**ETİK ONAY BELGESİ**

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Tarih                             | 29.03.2023  |
| Sayı                              | 2023/03   |
| Araştırmanın Türü                 | Yüksek Lisans Tezi  |
| Araştırmanın Adı                  | <i>Obez Yetişkinlerde D Vitamini Düzeylerinin Hepatosteatoz ve İnsülin Direnci ile İlişkisi</i> |
| Sorumlu Araştırmacının Adı Soyadı | Medine SÖNMEZ   |
| Danışman Adı Soyadı               | Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ABDİK  |
| Karar                             | UYGUNDUR  |

*(İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Etik Kurulu'nun kararı tavsiye niteliğinde olup, Üniversitemiz'e ilgili etik ilkelerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi amacını taşımaktadır.)*

*(Kauldı)*

Prof. Dr. Kadir CANATAN  
**Başkan**

*(Katıldı)*

Prof. Dr. Meltem Emin KÖKTAŞ  
**Başkan V.**

*(Katıldı)*

Prof. Dr. Mustafa ATEŞ  
**Üye**

*(Katıldı)*

Prof. Dr. Baytuğhan KAYA  
**Üye**

*(Katıldı)*

Prof. Dr. Ayşe Nefise BAHÇECİK  
**Üye**

*(Katıldı)*

Prof. Dr. Yahya Kemal YOĞURTÇU  
**Üye**

*(Katıldı)*

Av. Bilal ŞAMAT  
**Üye**

Kurul Yeminli Kâtib.

Zeyneb Funda TEZ KURTULUŞ

1 / 1

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
Evrak sorgulaması için <https://www.istanbul-sabattin-zaim.edu.tr/en/Vision/Sorgula/BSVYHD5N6> adresinden yapılabilir.