

D vitamini metabolik sendrom bileşenlerini etkiler mi?

Does vitamin D affects components of the metabolic syndrome?

Sevil KARAHAN-YILMAZ¹,Aylin AYAZ²

ÖZET

Metabolik sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşan kardiyometabolik komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kalıtımla gelen bazı özellikler dışında hareketsiz yaşam tarzı, yanlış beslenme alışkanlıkları gibi çevresel etmenler metabolik sendrom için risk faktörü oluşturmaktadır. Metabolik sendromun önemli komponentleri; dislipidemi (HDL düzeyi düşüklüğü, artmış trigiserid düzeyi), hiperglisemi, yüksek kan basıncı ve abdominal obezitedir. Metabolik sendromu oluşturan beş ana komponent dışında temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tabloda bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromun klinik yansımaları; diyabet, esansiyel hipertansiyon, visseral obezite, kardiyovasküler rahatsızlıklar, insülin direnci, osteoporoz, polikistik over sendromu, dislipidemi, hiperkoagulabilite, hiperürisemi, kemik mineral yoğunluğu, yağlı karaciğer ve uyku apnesidir. Son yıllarda D vitamini, şişmanlık ve insülin direncinin neden olduğu hastalıkların oluşumunu önlediği, eksikliğinin ise bu hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. D vitamini yetersizliği gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. D vitamini yağda eriyebilen bir vitamin olmasına karşın, vücutta sentez edilen ve sentezlendiği yerin dışında farklı bölgelerde etki göstermesi nedeniyle günümüzde bir hormon olarak tanımlanmaktadır. Kalsiyum dengesi üzerine bilinen olumlu etkilerinin yanı sıra, endokrin sistemle ilgili fizyolojik işlevlere de sahiptir. Vitamin D düzeyini

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a major public health problem which has become increasingly common worldwide with cardiometabolic complications and have high morbidity and mortality. In addition to some genetical features, environmental factors such sedentary lifestyle, improper eating habits constitutes a risk factor for metabolic syndrome. Important components of the metabolic syndrome are dyslipidemia (low HDL levels, high triglycerides level), hyperglycemia, elevated blood pressure and abdominal obesity. Forming metabolic syndrome of other than the five main components, insulin resistance on the basis thought to play a role in several clinical implications of this syndrome is considered. Clinical implications of the metabolic syndrome are; diabetes, essential hypertension, visceral obesity, cardiovascular disorders, insulin resistance, osteoporosis, polycystic ovary syndrome, dyslipidemia, hypercoagulability, hyperuricemia, bone mineral density, fatty liver disease and sleep apnea. In recent years, it is suggested that vitamin D prevents the occurrence of diseases caused by obesity and insulin resistance and the lack of it facilitates occurrence of these diseases. Vitamin D deficiency is a public health problem with a growing prevalence in developed and developing countries. Vitamin D is a fat-soluble vitamin, but it is synthesized in the body and affect also other regions it is expressed in the body. Because of this it is described as a hormone in the present day. As well as its known positive effects on calcium balance, it has also physiological functions related the endocrine system. The best indicator showing

¹ Erzincan Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ERZİNCAN

² Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Sevil KARAHAN-YILMAZ

Erzincan Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ERZİNCAN

Tel : +90 446 224 58 61

E-posta / E-mail : sevil_karahan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.06.2014

Kabul Tarihi / Accepted : 14.09.2014

DOI ID : 10.5505/TurkJHijyen.2015.46693

Karahan-Yılmaz S, Ayaz A. D vitamini metabolik sendrom bileşenlerini etkiler mi?. Turk Hij Den Biyol Derg, 2015; 72(2): 143-54.

gösteren en iyi gösterge serum 25(OH)D düzeyidir. D vitamini alımı ve 25(OH)D düzeyinin obezite, metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Vitamin D ile ilişkisi en çok araştırılan hastalıklar; kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, diyabet, obezite, metabolik sendromdur. Bu derlemede D vitamini metabolik sendrom bileşenlerinden insülin direnci, diyabet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over sendromu ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, D vitamini, diyabet, obezite, dislipidemi

the level of vitamin D is serum 25 (OH) D level. Vitamin D intake and 25 (OH) D levels are reported to be associated with obesity, metabolic syndrome and diabetes. Diseases which are mostly researched about relation between Vitamin D are cardiovascular disease, kidney disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome. In this review, evaluation of the effects of Vitamin D on the metabolic syndrome components of insulin resistance, diabetes, obesity, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease, fatty liver disease, polycystic ovary syndrome and bone mineral density, was aimed.

Key Words: Metabolic syndrome, vitamin D, diabetes, obesity, dyslipidemia

GİRİŞ

Metabolik sendrom ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından çeşitli risk faktörlerinin bir arada bulunduğu sendrom X olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendrom için ayrıca insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi terimlerde kullanılmaktadır (1). Metabolik sendromun her bir bileşenin patogenezi karmaşık ve tam olarak anlaşılabilmiş olsa da metabolik sendromun sebebi olabilecek faktörlerin en önemlileri santral obezite ve insülin direnci olarak görülmektedir. Santral obezite diğer metabolik sendrom bileşenlerinin her biri ile özellikle de insülin direnci ile bağımsız olarak ilişkilidir. Aterojenik dislipidemi tanımı ile trigliserid düzeylerinin artışı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinin düşüklüğü ve bunlarla birlikte Apo-B ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'in artışı olarak ifade edilir. Bu durum hem Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) hem de metabolik sendrom olgularında sıklıkla gözlenmektedir. HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda sıklıkla insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Her iki bulgu da koroner kalp hastalığı için risk faktörleridir (2). Bireysel faktörlerin dışında yaş, fiziksel inaktivite, yüksek enerji, yağ, karbonhidrat ve fazla tuz alımı metabolik sendroma neden olan diğer risk faktörleridir.

D vitamini esas olarak deride 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen steroid yapılı bir prohormondur. D vitamini ihtiyacının yaklaşık % 95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. D vitamini deride sentezlenen formu kolekalsiferol (vitamin D₃), besinlerle alınan formu ergokalsiferol (vitamin D₂)'dür (3). Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri 3 ana başlık altında toplanmaktadır: Hormon sekresyonunun regülasyonu, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesidir. Aktif D vitamini normal kemik mineral dengesinin sürdürülmesinde ve insülin sekresyonunda önemli rol oynar (4).

D vitamini yetersizliği önemli bir halk sağlığı problemi olup, metabolik sendrom riskini artırmasıyla ilişkili bulunmuştur (5). D vitamini alımı ve serum 25(OH)D düzeyleri obezite, metabolik sendrom, insülin direnci ve diyabetle ilişkilendirilmiştir (6). Bu derlemede D vitamini metabolik sendrom bileşenleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metabolik Sendrom ve D Vitamini

Metabolik sendrom kriterleri farklı otoriteler tarafından değerlendirilmiştir. Bu kriterler Tablo1'de verilmiştir (7).

Günümüzde sıklıkla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Adult Treatment Panel (ATP III) kriterleri, metabolik sendromun tanı ve teşhisinde kullanılmaktadır. Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED) 2009 yılında, insülin direncini de içeren 1998 Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendrom tanı kriterleriyle, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2005 yılında yayınladığı metabolik sendrom kılavuzlarından esinlenerek bir tanı kılavuzu oluşturmuştur (8).

Metabolik sendromu oluşturan beş ana komponent dışında temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tabloda bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromun klinik yansımaları; diyabet, esansiyel hipertansiyon, visseral obezite, kardiyovasküler rahatsızlıklar, insülin direnci, osteoporoz, polikistik over sendromu, dislipidemi, hiperkoagulabilite, hiperürisemi, kemik mineral yoğunluğu, yağlı karaciğer ve uyku apnesidir. Metabolik sendrom gelişiminde dört temel unsur ön plana çıkar. Bunlar; serbest yağ asitleri artışı, insülin duyarlılığını

sağlayan adiponektinde azalma, periferel dokularda insülin duyarlılığını sağlayan leptin etkisine direnç, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile yağ dokusunda makrofaj ve infiltrasyonun artmasıdır (9).

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir (8). Ülkemizde 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışmasında (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study) 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda ise >80 cm kriter olarak alınmıştır. Kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43,5, erkeklerde ise %41,4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça özellikle 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57,7 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada kadınların %63,6'sının, erkeklerin %34,5'inin obez olduğu saptanmıştır (10).

D vitamini yetersizliği giderek artan bir halk sağlığı sorunu olup, prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında %29-100 arasında değişmektedir. Gazi Üniversitesinde 6-11 aylık çocuklar ve anneleriyle yapılan çalışmada annelerin %81,7'sinin D vitamini

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

IDF	NCEP	DSÖ	AACE
Glisemi bozukluğu ve 2 kriterin olması	5 kriterden 3'ünün olması	Glisemi bozukluğu ve 2 kriterin olması	Risk faktörleri
Açlık kan şekeri 110-125 mg/dl veya Tip 2 DM	Açlık kan şekeri 110-125mg/dl	Glukoz intoleransı, Tip 2 DM, insülin direnci	Açlık kan şekeri 110-125mg/dl veya OGTT 2.saat >140 mg/dl
Bel çevresi ≥ 94 cm E Bel çevresi ≥80 cm K	Bel çevresi ≥ 102 cm E Bel çevresi.≥88 cm K	BKİ>30 ve Bel/kalça çevresi >0,9 E Bel/kalça çevresi > 0,85 K	BKİ>30 ve Bel çevresi ≥ 102 cm E Bel çevresi ≥88 cm K
TG≥150 mg/dl veya	TG ≥150 mg/dl veya	TG ≥150 mg/dl veya	TG≥150 mg/dl veya
HDL < 40 E, <50 K	HDL < 40 E, <50 K	HDL <35 E, <39 K	HDL < 40 E, <50 K
Kan basıncı ≥130x85 mmHg	Kan basıncı ≥130x85 mmHg	Kan basıncı ≥160x90 mmHg	Kan basıncı ≥130x85 mmHg
-	-	Microalbuminüri ≥20 mcg/min	-

AACE=Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği, BKİ=Beden Kütle İndeksi,DSÖ=Dünya Sağlık Örgütü, Tip 2 DM=Tip2 diyabet, E=Erkek, IDF=Uluslararası Diyabet Federasyonu, HDL=Yüksek dansiteli lipoprotein, K=Kadın, NCEP=Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, TG=Trigliserit

düzeği 20 ng/mL'nin altında, çocukların %26,8'inde ise D vitamini seviyesi 15 ng/mL'nin altında saptanmıştır (11).

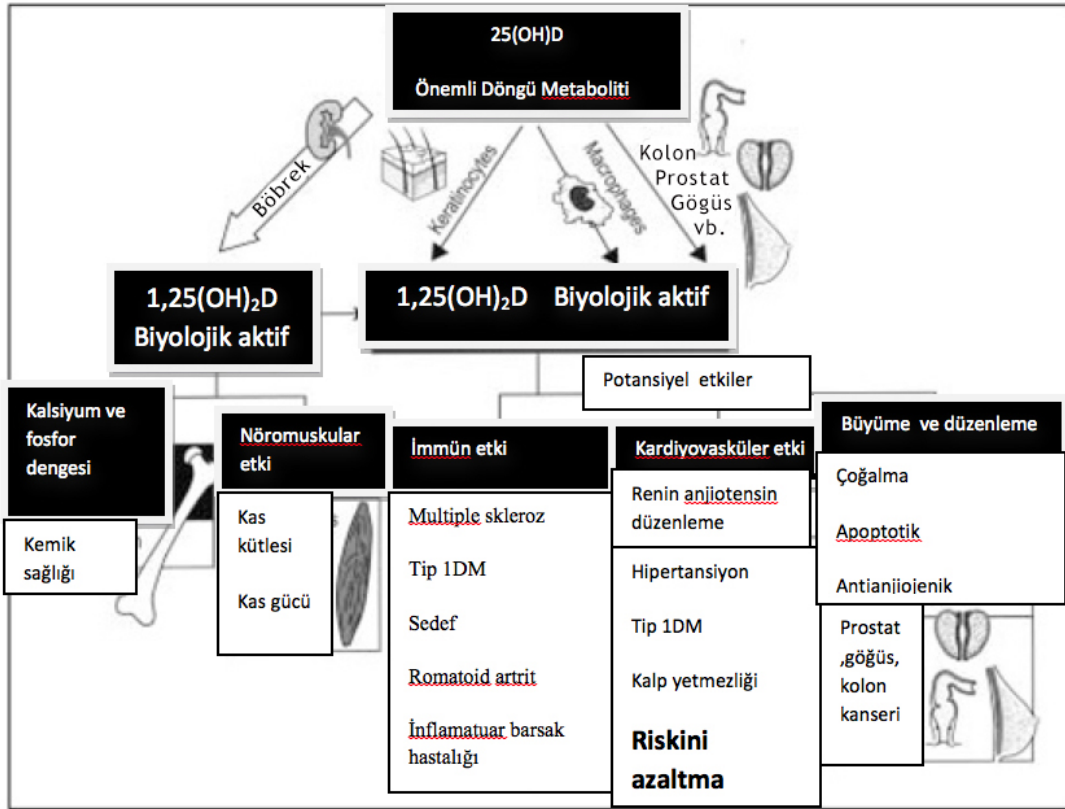
Kandaki 25(OH)D, vitamin D düzeyinin yeterli veya yetersizliğini saptamada iyi bir indikatördür. Serum 25(OH)D düzeylerine göre vitamin D durumu Tablo 2'de verilmiştir (12). Serum 25(OH)D düzeyi >150 ng/mL olduğu durumda ise vitamin D intoksikasyonu söz konusudur. Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine-IOM); 19-70 yaş yetişkin bireyler için günlük D vitamini gereksinimini 600 IU/gün olarak önermektedir (13).

Erken dönemde çocukluk çağı hastalıkları ve riskleri, D vitamini yetersizliği, çocukluk çağında metabolik sendrom probleminin gelişimine neden olmaktadır (14). Adinopektin, leptin ve 1,25(OH)2D3 düzeyleri metabolik sendrom riskiyle

ilişkili bulunmuştur (15). Glikoz hemostazına bağlı metabolik sendrom oluşumu 25(OH)D ile ilişkilidir (16). Artan diyabet hastalığı riskine karşı yüksek 25(OH)D konsantrasyonları, daha az metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur (17). Metabolik sendromda D vitamini yetersizliği gözlenirken, D vitamini reseptör gen polimorfizminin metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2. Serum 25(OH)D düzeylerine göre vitamin D durumu

Serum 25(OH)D düzeyi (ng/mL)	Vitamin D durumu
>30 ng/mL	Yeterli
20-30 ng/mL	Vitamin D yetmezliği
<20 ng/mL	Vitamin D eksikliği
<10 ng/mL	Ciddi D vitamini eksikliği



Şekil 1. D vitamininin potansiyel etkileri (20)

D vitamini reseptörlerinden vitamin D reseptörü (VDR) polimorfizmleri insülin sekresyonu, insülin direnci ve HDL düzeylerini etkilemektedir (18).

Sağlıklı bireylerde serum D vitamini düzeyi Tip 2 DM ve metabolik sendrom gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur. Yeterli D vitamini düzeyi metabolik hastalıklardan korunmaya yardımcıdır (19).

D vitamininin metabolik sendrom bileşenleri üzerine etkisi Şekil 1’de verilmiştir.

İnsülin Direnci

İnsülin; iskelet kası, karaciğer, yağ dokusu, böbrek, beyin, inflamatuvar hücreler gibi birçok organ ve doku üzerinde etkilidir. İskelet kasına glukoz ve aminoasit alımını, karaciğerden glukoz çıkışını ve yağ dokusunda lipolizi düzenler. İnsülin direncinde yağ dokusunun etkileri önemlidir. Metabolik sendromun anahtar özelliği, yağ hücrelerinden serbest yağ asitlerinin üretimi ve salınımının normal insülin düzeyleri ile baskılanamamasıdır. İnsülinin antilipolitik etkilerine karşı yağ dokusunun direnci ve yükselmiş plazma serbest yağ asitleri, kas ve diğer hedef dokularda insülin direncinin gelişmesine yol açar. Klinikte insülin direncini belirlemede en sık kullanılan pratik yöntem

“homeostasis model assesment” (HOMA) indeksidir (HOMA = açlık insülini ($\mu\text{u}/\text{mL}$) x açlık plazma glukozu (mg/dL) / 405). Normal bireylerde HOMA değeri 2,5’den düşük olarak bildirilmektedir, 2,5’in üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtmaktadır (21).

D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve Tip 2 DM için bir risk faktörüdür. D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve B hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi de gösterilmiştir. D vitamini yalnızca B hücrelerinin yapım kapasitesini artırmamakta, proinsulin-insülin dönüşümünü de hızlandırmaktadır (22).

Serum 25(OH) vitamin D ile insülin direnci arasında ilişki olduğu, düşük serum D vitamini düzeylerinin yüksek glikoz konsantrasyonlarıyla eşlik ettiği bildirilmiştir (23). D vitamininin aktive edilmiş formu olan 1,25(OH)₂D₃ insülin direnci geliştirebilmektedir (24). D vitamininin insülin direnci ve diyabetle ilişkisini gösteren çalışmalar Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. D vitamininin insülin direnci ve diyabetle ilişkisi

Referans	Çalışma detayları	Sonuçlar
Roya ve arkadaşları (25) (2014)	Metabolik sendromu olan, BKİ’i 3. derece Z skoruna eşit ve büyük olan Plasebo alan 22 çocuk 300,000 IU D vitamini alan 21 çocuk	Suplementasyon alan grupta insülin ve TG düzeylerinde azalma
Faranak ve arkadaşları (26) (2013)	297 sağlıklı çocuk	25(OH)D 1116ng/mL iken HOMA-IR >2,1 25(OH)D düzeyi ile insülin direnci ilişkili
Niti ve arkadaşları (27) (2014)	Menopoz sonrası kadınlar	25(OH)D 12.73ng/mL, BKİ 27.78 kg/m ² , HOMA-IR 2,31 25(OH)D düzeyi ile BKİ ve insülin direnci arasında negatif ilişki
Afsaneh ve arkadaşları (28) (2014)	100 Tip 2 DM’li hastaya 8 hafta boyunca 50,000 IU D ₃ vitamini verilmiş	HOMA-IR düzeyi başlangıç; 3,57, son; 2,89 İnsülin düzeyi başlangıç; 10,76, son; 8,6 D vitamini suplementasyonu Tip 2 DM’li hastalarda insülin direncini azaltmakta

Diyabet

Tip 2 diyabet erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Genellikle orta ve ileri yaşlarda görülen hastalık olarak bilinse de son yıllarda daha genç yaşlarda görülmeye başlamıştır. D vitamininin Tip 2 DM ilişkili ve glisemik kontrolde rolü olduğu bilinmektedir. Pankreatik beta hücrelerinde insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rolü olan kalsiyumun emiliminde D vitaminine gereksinme vardır. D vitamini pankreatik beta hücrelerinden insülin sekresyonunu düzenlemektedir. D vitamini yetersizliği, insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur (28, 23).

D vitamini reseptörü olan VDR polimorfizmleri (TaqI, BsmI, Apal ve FokI genotipleri) ve genetik yatkınlığın metabolik sendrom bileşenleri ile Tip 2 DM ve D vitamini yetersizliğiyle ilişkisine bakıldığında; obezite, düşük HDL düzeyi ve Tip 2 DM VDR geniyle ilişkili bulunmuştur. FokI ve BsmI genotiplerinin Tip 2 DM'e karşı koruyucu etkisi saptanırken, Apal genotipi D vitamini yetersizliğini azaltmakla ilişkilendirilmiştir (29).

Yapılan çalışmalarda vitamin D suplementasyonunun glisemik durumu etkilemediği bildirilmiştir (30, 31). Buna karşın; yapılan çalışmalarda D vitamini suplementasyonunun insülin sekresyonu ve glikoz toleransını düzenlediği belirlenmiştir (28, 32).

Tip 2 DM varlığında 25(OH)D seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (33). Ayrıca yüksek serum 25(OH)D düzeyinin diyabet gelişim riskinde koruyucu etkisinin olduğu saptanmıştır (6). Tip2 DM hastalarında insülin direnci, açlık kan şekeri ve HbA1c'nin D vitamini seviyesini etkilemediği bildirilmiştir (34).

D vitamininin açlık kan glikozu, HbA1c ve lipit profili ile arasındaki ilişki incelendiğinde D vitamini yetersizliğinin glikoz ve lipit metabolizmasının düzenini bozduğu belirlenmiştir (35).

Obezite

Metabolik sendromu olan kişilerin çoğu kilolu ya da obezdir. Özellikle yağlanmanın artması metabolik

sendromun temelini oluşturan biyokimyasal değişikliklere neden olur. D vitamini yetersizliği olan kişilerde fazla yağlanma yağ dokularında yağda eriyen vitaminlerin depolanmasını sağlayarak; vitaminlerin biyoyararlılığını azaltmaktadır.

Obez ve D vitamini yetersizliği olan 21 kontrol ve 23 plasebo adölesanla yapılan bir çalışmada; 6 ay boyunca çocuklara 4000 IU/gün D3 vitamini suplementasyonu ve plasebo verilmiştir. D3 vitamini seviyelerinde ortalama 2,8 ng/mL artış olurken, açlık insülin, HOMA-IR ve leptin/adinopektin oranları değerlerinde azalma saptanmıştır. D vitamini yetersizliği olan obezite ve onunla ilişkili insülin direnci tedavilerinde D vitamini suplementasyonu olumlu etki göstermiştir. (36).

Serum 25(OH) vitamin D ile obezite arasında ilişki olduğu bilinmekle birlikte, mekanizma tam açıklık kazanmamıştır (37). Diyabeti olmayan hastalarda yüksek abdominal yağlanma düşük serum 25(OH) D seviyesiyle ilişkili bulunmuştur (38).

Yapılan bir çalışmada; metabolik sendromu olan obez hastalarda serum 25(OH)D3 seviyesi 13,5 (3,3-32) ng/mL, metabolik sendromu olmayan obez hastalara 17,4 (5,1-37,4) ng/mL göre daha düşük belirlenmiştir. Vücut yağ kütlelerinden ve metabolik sendromun klinik belirleyicilerinden bağımsız olarak metabolik sendromlu obezlerde D vitamini yetersizliği görülmektedir. Yağ dokularında depolanan D vitamini; düşük serum 25(OH)D3 düzeyi ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiye etkisinin olmadığı, D vitamini yetersizliğinin bağımsız metabolik sendrom belirleyicisi olduğu belirtilmektedir (39).

Yapılan bir meta analizi çalışmasının sonucunda D vitamini suplementasyonunun beden kütle indeksi (BKİ) azalmasında etkili olduğu ama yağ kütlelerinde değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (40).

D vitamini serum paratiroid hormon (PTH) düzeyinin önemli belirleyicisidir. Artmış PTH düzeyi yağ hücrelerine kalsiyum girişine neden olarak yağlanmayı artırır. Bu nedenle PTH artışı kilo alımını tetikleyebilir. İnsan yağ hücresi modellerinde VDR

bağlayıcıları üzerinde hücre içi ve hücre dışı yapılan çalışmalarda 1,25(OH)2D'nin hücre içi kalsiyumu arttırarak yağ hücrelerinde yağ yıkımını baskıladığı ve yağ yapımını uyardığı gösterilmiştir (41).

Hipertansiyon

D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında ters ilişki saptanmıştır. Bunu da 1,25(OH)2D3'ün renin gen ekspresyonunu baskılayarak gerçekleştirdiği belirtilmektedir. Bu nedenle D vitamini eksikliği hipertansiyon riskini arttırabilir. Dolayısıyla D vitamini desteğinin kalp-damar sağlığı üzerinde yararlı etkileri olabilir. D vitamini analoglarının yeni antihipertansif ajanlar olarak kullanımıyla ilgili yapılan uzun dönemli çalışmalar bu konuda yeni bir alan oluşturmuştur. Yapılan bir meta-analiz çalışmasının 12 tanesinden 10'unda 25(OH)D ile sistolik kan basıncı arasında ilişki bulunamamıştır (42).

Dislipidemi

İnsülin direncine bağlı dislipidemi, kan trigliserid düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde iken, HDL düzeyi erkekler için 40 mg/dl, kadınlar için 50 mg/dl'nin altındadır (43).

Obez çocuklarda yapılan çalışmada serum 25(OH) D konsantrasyonu ile HDL arasında pozitif ilişki

saptanırken, trigliserid (TG) arasında ise negatif ilişki belirlenmiştir (44). Yaşlı insanlarda düşük D vitamini seviyesi HbA1c ve HDL ile ilişkili bulunmuştur (45).

Obez ve metabolik sendromu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada D vitamini suplementasyonu total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri üzerinde etki yapmazken, trigliserid değerlerinde azalmaya neden olmuştur (25).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Çocukluk çağı obezitesi uzun dönemde metabolik sendromu içeren kardiyovasküler hastalık riskini etkilemektedir (46). D vitamini yetersizliğinde kardiyovasküler rahatsızlıkların ve beraberinde hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi hastalıkların oluştuğu bildirilmiştir (47). D vitaminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmalar Tablo 4'de verilmiştir.

Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri ile birlikte olan bir karaciğer hastalığıdır. Tip 2 diyabet hastalığı (Tip2 DM), hiperlipidemi ve obezite gibi güncel sorunlarla yakın ilişkilidir (51).

Tablo 4. D vitaminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi

Referans	Çalışma detayları	İlişki durumu (Sonuçlar)			
Ana ve arkadaşları (48)(2013)	83 çocuk (2-6 yaş arası) 25(OH)D=30,9 ng/mL	HOMA-IR (-)	BKİ (-)	LDL (-)	HDL (-)
Roya ve arkadaşları (49)(2014)	1100 çocuk (10-16 yaş arası) 25(OH)D< 20 ng/mL	BKİ (-)	LDL (-)	HDL (+)	
Wei ve arkadaşları (50)(2014)	348 koroner kalp hastası 25(OH)D< 20 ng/mL	SYNTAX skoru (-)			

SYNTAX skoru: Koroner arter hastalığının şiddetini değerlendiren ölçüm aracı

Düşük D vitamini seviyeleri non-alkolik karaciğer yağlanması hastalığının şiddetinin tahmininde direkt belirleyicidir. Düşük 25(OH)D seviyesi ve yüksek PTH düzeyi non-alkolik karaciğer yağlanması rahatsızlığıyla ilişkili bulunmuştur (52).

Obezite ve metabolik sendromdan bağımsız olarak, düşük 25(OH)D3 seviyesine göre yüksek 25(OH)D3 seviyesi olan grup non-alkolik karaciğer yağlanması açısından daha düşük risk göstermektedir (53).

Polikistik Over Sendromu

Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini reseptör geninin polikistik over sendromunu ve polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direncini etkilediği belirtilmektedir. VDR TaqI polimorfizmi polikistik over sendromuyla ilişkilendirilmiştir (54, 55).

Yapılan bir çalışmada polikistik over sendromu olan 58 kadın ve 38 kontrol grubunun 25-hidroksi vitamin D ve insülin seviyeleri ölçülmüştür. Polikistik over sendromu olan ve kontrol grubundaki kadınlar arasında 25-hidroksi vitamin D seviyeleri açısından farklık saptanmamıştır. Polikistik over sendromlu kadınlarda düşük 25-hidroksi vitamin D seviyeleri yüksek insülin değerleriyle ilişkili bulunmuştur (56).

Polikistik over sendromu olan kadınlarda 3 ay boyunca diyetlerine günlük 12,000 IU D3 vitamini ilavesiyle insülin duyarlılığında değişiklik olmazken, 2 saatlik insülinde azalma ve kan basıncında koruyucu etki belirlenmiştir (57).

Kemik Mineral Yoğunluğu

Özellikle D vitamini yetersizliği olan obez menapoz sonrası kadınlarda, metabolik sendromla beraber düşük kemik mineral yoğunluğu ölçülmüştür. Bu durum osteoporotik kırılmalara neden olmaktadır (58).

Yapılan bir çalışmada, 40-86 yaş arası 73 Brezilyalı bireyin %63'ünde kemik mineral kaybı,

%76,7'sinde metabolik sendrom ve %67'sinde D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Yüksek kemik mineral kaybı, düşük D vitamini yetersizliği ve yüksek metabolik sendrom prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (59).

SONUÇ VE ÖNERİLER

D vitamini yetersizliğinin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek artan bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmüştür. D vitamininin bilinen kemik kas sistemindeki klasik etkilerinin dışında birçok önemli fonksiyonun olduğu anlaşılmıştır. D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve Tip2 DM gibi kronik hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Kanda 25(OH)D düzeylerinin obezite, metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğu belirlenmiştir. D vitamini reseptör gen polimorfizmi metabolik sendrom bileşenlerinden insülin sekresyonu, insülin direnci ve HDL düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Vitaminler dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen, özellikle takviye edilmedikçe besinlerle alınan vitamin D günlük gereksinmeyi karşılamamaktadır. Somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi vitamin D yönünden zengindir ama hiçbir besin günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermemektedir. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanırsa ilave vitamin D almaya gerek yoktur. Serum 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL olduğunda vitamin D eksikliği, 25(OH)D düzeyi >30 ng/mL ise D vitamini açısından yeterliliği ifade etmekte olup, yetişkin bireyler için günlük D vitamini gereksinimini 600 IU/gün olarak önerilmelidir. Metabolik hastalıklarda; D vitamini seviyeleri de değerlendirilmeli, D vitamini yetersizliğinin; güneş ışığından yararlanmayla, serum düzeyine göre doktor kontrolünde vitamin preparatları takviyesi kullanımıyla ilgili olarak hastalara önerilerde bulunulmalıdır. Yeterli D vitamini düzeyi metabolik hastalıklardan korunmaya yardımcı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37(12): 1595-607.
2. Cameron A. The metabolic syndrome validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction. *Maturitas*, 2010; 65(2): 117-21.
3. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010; 54(2): 110-7.
4. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı Hast Derg*, 2011; 54(2): 99-119.
5. Chung JY, Hong SH. Vitamin D status and its association with cardiometabolic risk factors in Korean adults based on a 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract*, 2013; 7(6): 495-2.
6. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 2013; 36(5): 1422-8.
7. Ceballos LT. Síndrome metabólico en la infancia. *An Pediatr (Barc)*, 2007; 66(2): 159-66.
8. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, ve ark. Metabolik Sendrom Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2009.
9. Babgy, S. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15(11): 2775-91.
10. Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study, 2010.
11. Cinaz P, Aycan S. Gazi Üniversitesi/Sağlık Bakanlığı (GÜ/SB) Türkiye’de 6-17 Aylık Çocuklarda ve Annelerinde Hemoglobin Ferritin, D Vitamini Düzeyi ve Demir Eksikliği Anemisi Durum Belirleme. Yürütülen Programların Değerlendirilmesi Araştırması. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2011.
12. Sözen T, Yavuz Gogas D, Atmaca A. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, ISBN:978-605-4011-14-8, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği,1. Baskı, İstanbul, Galenos Yayınevi, 2012
13. Chon SJ, Yun BH, Jung YS, Cho SY, Choi YS, Kim SY, et al. Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS One*, 2014; 9(2).
14. Gupta N, Shah P, Nayyar S, Misra A. Childhood obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *Indian J Pediatr*, 2013; 80(1): 28-37.
15. Cheng KH, Huang SP, Huang CN, Lee YC, Chu CS, Lai WT, et al. The impact of estradiol and 1,25(OH)2D3 on metabolic syndrome in middle-aged Taiwanese males. *PLoS One*, 2013; 8 (3).
16. Kayaniyl S, Harris SB, Retnakaran R, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol*, 2014; 80(4): 502-7.
17. Mitri J, Nelson J, Ruthazer R, Garganta C, Nathan DM, Hu FB, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Eur J Clin Nutr*, 2014; 68(3): 376-83.
18. Schuch NJ, Garcia VC, Vívolo SR, Martini LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr J*, 2013; 12: 96.

19. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*, 2013; 72: 89-97.
20. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, 2004; 79(3): 362-71.
21. Ryu YS, Coutu JP, Rosas HD, Salat DH. Effects of insulin resistance on white matter microstructure in middle-aged and older adults. *Neurology*, 2014; 82(21): 1862-70.
22. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004; 79(5): 820-5.
23. Nada AM. Correlation between vitamin D3 and fasting plasma glucose, A1C and serum lipids in non-diabetic subjects. *Z.U.M.J*, 2013; 19(4).
24. Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Yakout SM, Ahmed M. Calcitriol attenuates weight-related systemic inflammation and ultrastructural changes in the liver in a rodent model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013; 112(1): 42-9.
25. Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr (Rio J)*, 2014; 90(1): 28-34.
26. Sharifi F, Mousanavisab N, Mellati AA. Defining a cutoff point for vitamin D deficiency based on insulin resistance in children. *Diabetes Metab Syndr*, 2013; 7(4): 210-3.
27. Agarwal N, Mithal A, Kaur P, Dhingra V, Godbole MM, Shukla M, et al. Vitamin D and insulin resistance in postmenopausal Indian women. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014; 18(1): 89-93.
28. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2013; 5(1): 8.
29. Breslavsky A, Frand J, Matas Z, Boaz M, Barnea Z, Shargorodsky M. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr*, 2013; 32(6): 970-5.
30. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2012; 33(3): 456-92.
31. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013; 4(4): 122-8.
32. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. *Gene*, 2014; 542(2): 129-33.
33. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and meta analysis. *Clin Chem*, 2013; 59(2): 381-91.
34. Al-Shoumer KA, Al-Asoosi AA, Ali AH, Nair VS. Does insulin resistance in type 2 diabetes alter vitamin D status? *Prim Care Diabetes*, 2013; 7(4): 283-7.
35. Shenoy V, Datta P, Prabhu K, Singh K. Association between vitamin D, fasting blood glucose, HbA1c and fasting lipid profile in euglycemic individuals. *J Research Diabet*, 2014. Article ID: 929743.
36. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2013; 97(4): 774-81.
37. Soskić S, Stokić E, Isenović ER. The relationship between vitamin D and obesity. *Curr Med Res Opin*, 2014; 30(6): 1197-9.
38. Bhatt SP, Misra A, Sharma M, Guleria R, Pandey RM, Luthra K, et al. Vitamin D insufficiency is associated with abdominal obesity in urban Asian Indians without diabetes in North India. *Diabetes Technol Ther*, 2014; 16(6): 392-7.

39. Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, Baroni MG, Fontana M, Fraioli A ,et al. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PLoS One*, 2013; 8(7): e68689
40. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 2014; 15(6): 528-37.
41. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*, 2000; 14(9): 1132-38.
42. Dolinsky DH, Armstrong S, Mangarelli C, Kemper AR. The association between vitamin D and cardiometabolic risk factors in children: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)*, 2013; 52: 210-23.
43. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 1999; 83(9): 25-9.
44. Kim M, Na W, Sohn C. Correlation between vitamin D and cardiovascular disease predictors in overweight and obese Koreans. *J Clin Biochem Nutr*, 2013; 52(2): 167-71.
45. Kashi Z, Saeedian Fs, Akha O, Gorgi Ma, Emadi Sf, Zakeri H. Vitamin D deficiency prevalence in summer compared to winter in a city with high humidity and a sultry climate. *Endocrinol Pol*, 2011; 62(3): 249-51.
46. Conceic, ão-Machado ME, Silva LR, Santana ML, Pinto EJ, SilvaRde C, Moraes LT, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic abnormalities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*, 2013; 89(1): 56-63.
47. Miñambres I, Sánchez-Quesada JL, Sánchez-Hernández J, Rodríguez J, de Leiva A, Pérez A. Vitamin D concentrations in familial combined hyperlipidemia: effects of lipid lowering treatment. *Diabetol Metab Syndr*, 2014; 6(1): 7.
48. Creo AL, Rosen JS, Ariza AJ, Hidaka KM, Binns HJ. Vitamin D levels, insulin resistance, and cardiovascular risks in very young obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013; 26(1-2): 97-104.
49. Kelishadi R, Ardalan G, Motlagh ME, Shariatinejad K, Heshmat R, Poursafa P, et al. National report on the association of serum vitamin D with cardiometabolic risk factors in the pediatric population of the Middle East and North Africa (MENA): the CASPIAN-III Study. *Nutrition*. 2014; 30(1): 33-8.
50. Chen WR, Qian YA, Chen YD, Shi Y, Yin da W, Wang H, et al. The Effects of Low vitamin D on coronary artery disease. *Heart Lung Circ*, 2014; 23(4): 314-9.
51. Kara M, Erdal M. Sıklığı Artan Bir halk Sağlığı Sorunu: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *TAF Prev Med Bull*, 2014; 13(1): 65-76.
52. Dasarathy J, Periyalwar P, Allampati S, Bhinder V, Hawkins C, Brandt P, et al. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 2013; 34(6): 118-27.
53. Rhee EJ, Kim MK, Park SE, Park CY, Baek KH, Lee WY, et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. *Endocr J*, 2013; 60(6): 743-52.
54. El-Shal AS, Shalaby SM, Aly NM, Rashad NM, Abdelaziz AM. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Mol Biol Rep*, 2013; 40(11): 6063-73.
55. Bagheri M, Abdi Rad I, Hosseini JN, Nanbakhsh F. Vitamin D receptor taql gene variant in exon 9 and polycystic ovary syndrome risk. *Int J Fertil Steril*, 2013; 7(2): 116-21.

56. Gdc N, Grmş U, Kutay SS, Kavak ZN, Dnder I. 25-Hydroxyvitamin D levels are related to hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2014; 30(8): 557-60.
57. Raja-Khan N, Shah J, Stetter CM, Lott ME, Kunselman AR, Dodson WC, et al. High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Fertil Steril*, 2014; 101(6): 1740-6.
58. Sun M, Cao M, Fu Q, Zhu Z, Meng C, Mao J, et al. Association of calcaneal quantitative ultrasound parameters with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese: a large population-based cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*, 2014; 14: 14.
59. da Rocha AK, Bos AJ, Carmenaz G, Machado DC. Bone mineral density, metabolic syndrome, and vitamin D in indigenous from south of Brazil. *Arch Osteoporos*, 2013; 8(1-2): 134.