

# Karmaşık İlişki: D Vitamini, İnsülin Direnci ve Polikistik Over Sendromu

## Complex Relationship: Vitamin D, Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome

Emre Batuhan KENGER<sup>a</sup>, Tuğçe ÖZLÜ<sup>a</sup>, Rümeysa GÜRDOĞAN<sup>a</sup>, Kevser ÇELİK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET** Polikistik over sendromu (PKOS); menstrüel düzensizlik, yükselmiş androjen seviyeleri ve polikistik görünümlü overler gibi özellikleri ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Kalıtım, obezite, diyabet hastalığı PKOS için başlıca risk faktörlerindedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar insülin direncinin PKOS patogenezinde merkezi bir role sahip olduğunu ve altta yatan metabolik anormallikleri şiddetlendiren önemli bir faktör olarak öne çıktığını göstermektedir. Gözlemsel çalışmalar D vitamini eksikliğinin de PKOS gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. PKOS'lu kadınlarda D vitamini eksikliği yaygın görülen bir sorundur. PKOS'lu kadınların %67-85'inin ortalama 25-hidroksi vitamin D (25OHD) düzeyleri 20 ng/mL'nin altındadır. D vitamini eksikliği özellikle obezite, hiperandrojenizm, üreme fonksiyonlarında bozukluk durumlarını daha da ağırlaştırarak PKOS gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinin, PKOS patogenezinde başlıca rol oynayan insülin direncinin gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. Yakın geçmişte PKOS tedavisinde D vitamini takviyesinin etkilerini değerlendiren bazı randomize kontrollü çalışmalar dâhil olmak üzere yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları ise değişkenlik göstermektedir. Vitamin D takviyesinin PKOS yönetimi için yararlı olabileceği düşünülse de PKOS'lu kadınlarda D vitamini desteğinin insülin direnci ve diğer semptomlar üzerindeki etkileri ve bu etkilerin hangi yollarla sağlandığı konuları hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada, D vitamininin PKOS ve insülin direnci patogenezindeki olası etkilerini ve PKOS tedavisindeki rolünü ortaya koymak amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women of reproductive age with features such as menstrual irregularity, elevated androgen levels and polycystic ovaries. Family history, obesity, diabetes are the main risk factors for PCOS. However, current evidence suggests that insulin resistance plays a central role in the pathogenesis of PCOS and appears to be an important factor that compounds underlying metabolic abnormalities. Observational studies suggest that vitamin D deficiency may also play a role in the development of PCOS. Vitamin D deficiency is a common problem in women with PCOS. 67-85% of women with PCOS have 25-hydroxy vitamin D (25OHD) levels below 20 ng/mL. Vitamin D deficiency may aggravate the conditions of obesity, hyperandrogenism and reproductive functions, and may pave the way for the development of PCOS. However, studies have shown that vitamin D deficiency plays an important role in the development of insulin resistance, which plays a major role in PCOS pathogenesis. The results of several recent studies, including some randomized controlled trials evaluating the effects of vitamin D supplementation in PCOS treatment are variable. Although vitamin D supplementation is thought to be beneficial for PCOS management, the effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and all other symptoms in women with PCOS and the ways in which these effects are provided remain unclear. In this review, we aimed to investigate the possible effects of vitamin D on the pathogenesis of PCOS and insulin resistance and its role in the treatment of PCOS.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini eksikliği; insülin direnci; polikistik over sendromu

**Keywords:** Vitamin D deficiency; insulin resistance; polycystic ovary syndrome

İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda sık görülen, endokrin ve metabolik bozukluklara neden olan heterojen bir hastalıktır.<sup>1</sup> Premenopozal kadınlarda PKOS prevalansı,

daha eski ve daha kısıtlayıcı kriterler uygulandığında yaklaşık %6 iken, daha kapsayıcı tanımlamalar uygulandığında yaklaşık %20'ye kadar çıkmaktadır.<sup>2</sup> Rotterdam tanımı en yaygın kullanılan PKOS sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırmaya göre, PKOS, aşa-

**Correspondence:** Emre Batuhan KENGER

Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** emrebatuhan.kenger@hes.bau.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

**Received:** 03 Jul 2019

**Received in revised form:** 24 Sep 2019

**Accepted:** 27 Sep 2019

**Available online:** 09 Oct 2019

2458-8733 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ğdaki 3 özelliğten en az 2'sinin varlığı ile karakterize edilir.<sup>3</sup>

a) Oligo-ovülasyon veya anovülasyon (yumurtlama)

b) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları

c) Polikistik yumurtalıklar

PKOS, patofizyolojisi bilinmeyen bir endokrin bozukluktur. Genetik ve çevresel faktörler obezite, yumurtalık disfonksiyonu ve hormonal faktörlerle birleşerek PKOS etiyojisine katkıda bulunurlar. Dâhil olan yolakların çeşitliliği ve ortak bir yolağın olmayışı, sendromun çok faktörlü doğasını ve heterojenliğini kanıtlamaktadır.<sup>4</sup> PKOS'da hiperandrojenizm ve menstrüel-ovuluar disfonksiyona ek olarak, çoğu hastada metabolik disfonksiyon görülmekte ve bu da Tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık ve büyük olasılıkla kardiyovasküler morbidite riskini artırmaktadır. Bununla birlikte; insülin direnci, PKOS patofizyolojisinde altta yatan metabolik anormallikleri şiddetlendiren önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır.<sup>5</sup> Hiperandrojenik PKOS hastaları üzerine yoğunlaşan araştırmalar, insülin seviyelerinin azaltılmasıyla birlikte plazma androjen konsantrasyonlarının düzene girebileceğini göstermiştir.<sup>6</sup> Son zamanlarda artan kanıtlar, beslenme ve fiziksel aktiviteyi içeren etkili yaklaşımların, kilo kaybından bağımsız olarak endokrin ve üreme fonksiyonları ile kardiyometabolik risk profilini iyileştirdiğini ortaya çıkarmıştır.<sup>6</sup> Bu yaklaşımların başında gelen glukoz ve insülin metabolizmasının yanı sıra üreme fonksiyonlarında da etkin rol oynayan D vitamininin PKOS ile ilişkisini ortaya çıkarmak için yapılan çalışmaların sayısı ise her geçen gün artmaktadır.

## POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

D vitamini, vücudun çeşitli bölgelerinde, özellikle kemiklerde önemli rollere sahiptir. D vitamininin aktif formu kemik metabolizmasında, kalsiyum-fosfor dengesinin düzenlenmesinde ve hücre farklılaşmasında ve proliferasyonunda önemli bir rol oynar. Ayrıca, D vitamini reseptörleri yumurtalık ve endometriyal dokularda bulunur ve steroidogenezde etkilidir.<sup>3</sup> D vitamini, sadece kemik ve mineral meta-

bolizmasının bir düzenleyicisi değil, aynı zamanda glukoz homeostazı ve insülin direnci dâhil olmak üzere birçok hastalığa bağlı güçlü bir immünomodülatördür. D vitamini ile ilişkili çeşitli gen polimorfizmleri ve D vitamini ile ilişkili metabolik ve immün yollar dâhil olmak üzere, insülin direncinin patogenezindeki D vitamininin rolü ortaya konmuştur.<sup>7</sup>

D vitamini durumu genellikle serum 25-hidroksi vitamin D (25-OH D) konsantrasyonları ile belirlenir. Serum 25-OH D konsantrasyonlarının 20-30 ng/mL arasında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanırken, 20 ng/mL'nin altında olması vitamin D eksikliği olarak kabul edilir.<sup>8</sup> Vitamin D eksikliği sonucunda serum paratiroid hormonu (PTH) seviyelerinin artmasıyla birlikte osteoporoz ve kırık riskinde artış görülür.<sup>9</sup> Ayrıca, insülin direnci, obezite, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve akut faz cevabı artırabilirken, iskemik aritmiler ve kardiyovasküler mortalite riskini artırır.<sup>10</sup>

Birçok çalışma, PKOS'lu kadınlarda yetersiz D vitamini durumunun (25-OH D<30 ng/mL), yaş ve beden kitle indeksleri benzer sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>11</sup> PKOS'lu kadınların %67-85'inin ortalama 25-OH seviyeleri 11-31 ng/mL arasındadır ve çoğunluğu 20 ng/mL'den düşük serum konsantrasyonlarına sahiptir. Düşük 25-OH D seviyelerinin ovülasyon ve âdet düzensizlikleri, hiperandrojenizm ile ilişkisini ortaya koyan gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliğinin PKOS semptomları ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.<sup>12</sup>

D vitamini eksikliğinin PKOS'lu kadınlarda foliküler arrest gelişmesine katkıda bulunan ve menstrüel anormalliklere neden olan kalsiyum düzensizliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>13</sup> Uzun süreli D vitamini eksikliği de PTH üretimini artırır ve artmış PTH düzeyinin PKOS, anovuluar infertilite ve artmış testosteron seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> D vitamini yetersizliği sonucu oluşan PTH düzeyindeki yükselmeler, glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir (Şekil 1).<sup>15</sup>

D vitamininin gen transkripsiyonu yoluyla da PKOS gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir.<sup>16</sup> Vitamin D reseptörleri polimorfizmlerinin PKOS'un patogenezinde rol aldığı mekanizma, 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sup>3</sup>

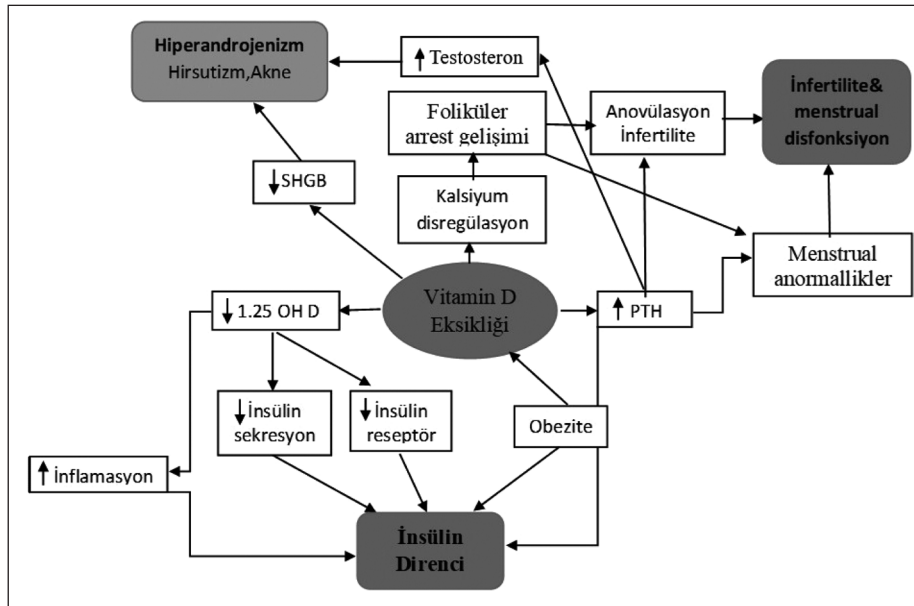
nin doğrudan veya dolaylı olarak glukoz homeostazi ile ilgili genlerin de dâhil olduğu birkaç yüz geni kontrol etmesiyle desteklenmektedir. iApa-I, Taq-I, Cdx2, Bsm-I ve Fok-I gibi vitamin D reseptörleri ile ilgili bazı polimorfizmler PKOS'da görülen metabolik bozukluklarla yakından ilişkilidir.<sup>17</sup>

## POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA D VİTAMİNİ TAKVİYESİ

PKOS hastalarında D vitamini desteğinin etkilerini inceleyen 9 çalışmayı içeren, 2017 yılında yayımlanan metaanalizde, PKOS hastalarında D vitamini takviyesinin hormonal ve metabolik durumlarının iyileştirilmesinde kullanılmasını desteklememektedir. Bununla birlikte, D vitamini glisemik ve lipidemik profil ile ilişkilendiren patofizyolojik yollar göz önüne alındığında, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.<sup>18</sup> Yakın geçmişte bazı randomize kontrollü çalışmalar dâhil olmak üzere yapılan çeşitli çalışmalar, D vitamini desteğinin PKOS üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Wehr ve ark.nın yaptıkları çalışmada, D vitamini tedavisinin glukoz metabolizmasını geliştirebileceği öne sürülmüştür ve 24 hafta boyunca haftalık 20.000

IU kolekalsiferol uygulamasından sonra glukoz metabolizmasında ve menstrüasyon sıklığında anlamlı bir iyileşme saptanmıştır.<sup>19</sup> Fang ve ark. tarafından, D vitamini takviyesinin PKOS'lu hastalar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde 9 çalışmanın sonuçları incelenmiş ve D vitamininin PKOS'lu kadınlarda foliküler gelişimi önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur. Ayrıca, D vitamini ve metforminin birlikte kullanımı sadece metformin kullanımı ile karşılaştırıldığında, menstrüel siklusun düzenlenmesinde olumlu etki gösterdiği saptanmıştır.<sup>20</sup> Gupta ve ark. tarafından, D vitamini desteğinin PKOS'lu kadınların klinik, hormonal ve metabolik profili üzerindeki etkisini incelemek için yapılan çift körlü plasebo kontrollü çalışmada, kayıtlı PKOS hastalarının başlangıçta %92'sinin vitamin D seviyesinin 30 ng/mL'den daha az olduğu bulunmuştur. Çalışma grubunda (n=25) PKOS'lu kadın hastalara 12 hafta boyunca haftada 60.000 IU vitamin takviyesi yapılmış, kontrol grubuna (n=25) ise aynı dönem için haftada bir plasebo verilmiştir. PKOS'lu kadınlarda D vitamini takviyesinden sonra menstrüel düzensizliklerde iyileşme, insülin direncinde anlamlı bir düzelme, açlık glukoz seviyelerinde azalma saptanmıştır.<sup>15</sup>



ŞEKİL 1: Polikistik over sendromu patogenezinde D vitamini eksikliğinin rolü (13. kaynaktan derlenmiştir); PTH: Paratiroid hormon; SHGB: Seks hormon bağlayıcı globulin.

PKOS'lu kadınların yumurtalıkları, vaskülaritenin ve over stromasında kollajen birikiminin artması dâhil olmak üzere, dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 1 [transforming growth factor beta-1 (TGF- $\beta$ 1)] hiperaktivitesinin tüm özelliklerini göstermektedir. D vitamini uygulamasının, kalp ve böbrek fibrozu da dâhil olmak üzere TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin yüksek olduğu birçok deneysel fibrotik hastalıkta TGF- $\beta$ 1 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.<sup>21</sup> Corduk ve ark. tarafından yapılan çalışmada, D vitamininin sıçan yumurtalıklarında da TGF- $\beta$ 1 seviyelerini azalttığı saptanmıştır.<sup>22</sup> Sonuçlar birlikte ele alındığında, D vitamininin PKOS tedavisindeki olumlu etkileri, yolaklarından biri D vitamininin TGF- $\beta$ 1 üzerindeki etkileriyle açıklanabilir.

İleri glikasyon son ürünleri [advanced glycation end products (AGE)] yüksek oranda reaktif proinflatuar moleküllerdir ve fizyolojik koşullar altında oluşumları yavaştır. Diyabet, insülin direnci ve yaşlanma gibi durumlar yumurtalıklar dâhil olmak üzere vücutta biriken AGE oluşumlarını hızlandırır.<sup>23</sup> PKOS'lu kadınların serum AGE'lerinin arttığı ve AGE'lerin PKOS patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. AGE'nin bağlandığı reseptörlerden kanda ve foliküler sıvıda dolaşan özel çözünür formu ise ileri glikasyon son ürün reseptörleri [receptor for advanced glycation end products (RAGE)] olarak bilinmektedir. Irani ve ark. tarafından yapılan çalışmada, D vitamini desteğinin AGE'lerin inflammatuar etkilerine karşı, sRAGE dolaşımını artırarak PKOS üzerinde koruyucu bir etki gösterebileceği belirtilmiştir.<sup>24</sup>

## POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, normal veya yüksek insülin seviyelerine karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır.<sup>25</sup> İnsülin direnci ile ilişkili klinik sendromlar arasında Tip 2 diyabet, dislipidemi, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, esansiyel hipertansiyon, PKOS, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, belirli kanser ve uyku apnesi türleri de bulunmaktadır.<sup>22</sup>

İnsülin direnci, obezitenin derecesine bağlı olarak genel popülasyonun %10 ile %25'ini etkilemektedir.<sup>26</sup> Mevcut kanıtlar, insülin direncinin PKOS

patogenezinde merkezi bir role sahip olduğunu ve hem metabolik hem de reproduktif bozukluklara (hem uterus hem de ovaryuma ait bozukluklar) katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir.<sup>27</sup> İnsülin direnci, PKOS'lu kadınların %50 ile %80'inde görülen bir durumdur.<sup>27-29</sup> İnsülin direnci, PKOS'lu kadınlarda üreme anormallikleri ile ilişkili olup, hem yaşam tarzı hem de farmakolojik müdahale yoluyla insülin duyarlılığının artırılması bu anormallikleri iyileştirebilir. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci prevalansı raporları, kullanılan testlerin duyarlılığına, özgüllüğüne ve PKOS'un heterojenliğine bağlı olarak değişmektedir. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, hem obez hem de obez olmayan kadınlarda sık görülmektedir.<sup>3</sup>

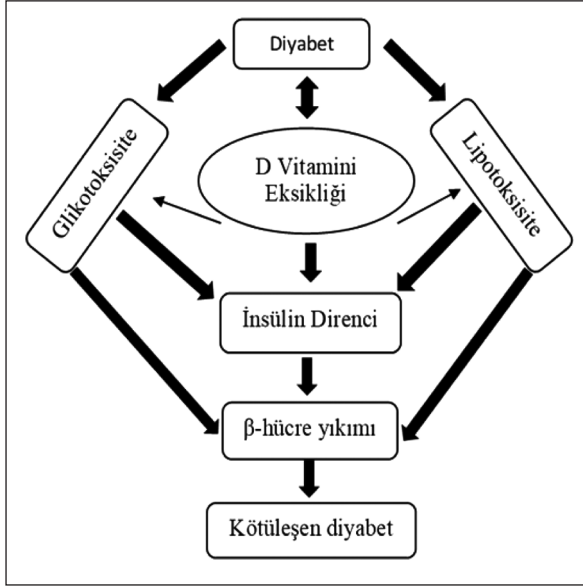
## D VİTAMİNİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLİŞKİSİ

D vitamini eksikliği ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklamak için bir dizi mekanizma önerilmiştir. İnsülin duyarlılığı veya anormal glukoz metabolizması ile D vitamini bağlantısı son 10 yılda çok daha fazla bilimsel ilgi kazanmıştır. Bu değişkenlerin rolü hakkında daha fazla bilgi edinmek için, D vitamini metabolizmasının pankreasla ilişkisinin anlaşılması çok önemlidir.<sup>30</sup>

D vitamini yetersizliğinin, insülin direnci ve  $\beta$ -hücre fonksiyon bozukluğuna neden olarak Tip 2 diyabet hastalığı için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.<sup>31</sup> D vitamininin insülin direncinin gelişimindeki rolü glukotoksisite ve lipotoksisiteye bağlıdır. D vitamini eksikliği, kötüleşen insülin direnci,  $\beta$ -hücre tahribatı ve diyabet gelişimi gibi olumsuz bir kısır döngüye yol açmaktadır.<sup>32,33</sup> Şekil 2'de, D vitamini eksikliğinin Tip 2 diyabet hastalığındaki etki mekanizması özetlenmiştir.<sup>32</sup>

D vitamini, insülin direncini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen bir faktör olarak düşünülebilir. D vitamininin pankreas beta hücresinde vitamin D reseptörüne bağlanarak insülin mekanizmasına doğrudan etki ettiği belirtilmektedir. Ayrıca, son zamanlarda, 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından beta hücresinde D vitamini aktivasyonu meydana gelebildiği de gösterilmiştir.<sup>34</sup>

Çalışmalar, azalmış D vitamini konsantrasyonları sonucu yükselen PTH düzeylerinin bozulmuş



ŞEKİL 2: İnsülin direnci ve diyabet oluşumunda D vitamininin etkinliği.

glukoz toleransı ve azalan insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>35</sup> 1,25[OH]<sub>2</sub>D, farklı mekanizmalar yoluyla glukoz hemoostazında önemli bir rol oynar. D vitamini, sadece hedef hücrelerin (karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu) insülin duyarlılığını artırmaz, aynı zamanda β-hücre fonksiyonunu artırır ve geliştirir. Ayrıca, 1,25 [OH]<sub>2</sub>D, β-hücrelerini doğrudan etkisiyle zararlı hücrelere karşı korur. Çeşitli çalışmalar, D vitamininin doğrudan ve dolaylı etkilerle pankreatik β-hücre fonksiyonunu etkilediğini göstermektedir.<sup>36</sup> Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan biri; beta hücrelerinde *vitamin D reseptörü (VDR)* geni ve 1-alfa hidroksilaz geni ekspresyonudur. D vitamininin glukoz uyarısına cevap olarak insülin salgısını artırdığı, ancak bazal insülinemiyi etkilemediği bildirilmiştir.<sup>37</sup> D vitamininin insülin mekanizması üzerine dolaylı etkisi ise hücre dışı kalsiyumu düzenlemesi ve beta hücresi boyunca kalsiyum akışını sağlamasıdır.<sup>38</sup> İnsülin sekresyonu kalsiyuma bağımlı bir süreçtir, bu nedenle yetersiz D vitamini hücre dışı ve hücre içi kalsiyum dengesini bozmakta ve böylelikle kalsiyum bağımlı bir süreç olan insülin sekresyonu üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir.<sup>36</sup> D vitamininin insülin direnci üzerindeki etkilerine aracılık etmek için diyet kalsiyumundaki değişikliklerin ardından PTH ve 1,25[OH]<sub>2</sub>D ile serum kalsiyumunun düzenlenmesi de önerilmiştir.

D vitamininin insülin sekresyonu üzerindeki uyarıcı etkileri sadece kalsiyum seviyeleri yeterli olduğunda etkisini göstermektedir.<sup>7</sup>

İnsülin direncinde vitamin D eksikliğinin diğer potansiyel rolleri ise D vitamini gen polimorfizmlerinin insülin direnci ile ilişkili olabileceğidir. D vitamini bağlayıcı protein (DBP), VDR veya 1-alfa hidroksilaz genlerinin gen polimorfizmleri insülin salınımını etkileyerek insülin direncine sebep olabilir. Ek olarak, bu gen polimorfizmleri D vitamini üretimini, taşınmasını ve etkisini bozabilmektedir.<sup>7</sup>

Maestro ve ark., U-937 human promonositik hücrelerde yaptıkları çalışma sonucunda, D vitamininin glukoz taşınmasının kontrolünde insülin tepkisinin genomik uyarıcısı olarak görev yaptığını belirlemişlerdir.<sup>39</sup> Chen ve ark., iskelet kasında spesifik VDR olmayan farelerde, iskelet kasındaki D vitamini sinyal yetersizliğinin insülin direncinin ve glukoz intoleransının gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermişlerdir.<sup>40</sup>

25(OH) D eksikliğinin PKOS'da insülin direncinin gelişimini doğrudan etkilemediği, ancak PKOS'dan bağımsız olarak yağ dokusu artışı ile insülin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.<sup>41</sup> Bazı çalışmalar, D vitamini desteği ile insülin direncinin düzelmesinde çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bu zıt sonuçlar, insülin direncinde D vitamini takviyelerinin etkinliği için dozun ve takviye yönteminin, bireylerin genetik altyapısının ve başlangıçtaki vitamin D durumunun da önemli olduğunu göstermektedir. D vitamini takviyeleri PKOS yönetimini ve insülin direncini iyileştirebilmektedir. Fakat D vitamini takviyelerinin önemli etkilerini değerlendirmek için daha fazla randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>7</sup>

Selimoğlu ve ark.nın yaptıkları çalışmada, D vitamini düzeyleri yetersiz olan PKOS'lu obez kadınlara 300.000 IU vitamin D<sub>3</sub> replasman tedavisi uygulanmış ve replasman tedavisinin İnsülin Direncinin Hemostatik Modelle Değerlendirilmesi [Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)] değerini 4,41'den 3,67'ye düşürdüğü bulunmuştur.<sup>42</sup>

Rashidi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, D vitamini takviyesinin PKOS ve D vitamini eksikliği olan



kadınlarda insülin direnci üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya, yaş aralığı 18-24 yıl olan PKOS ve D vitamini eksikliği tanısı almış 80 kadın alınmış ve rastgele iki gruba ayrılmışlardır. Bir gruba ayda 50.000 IU D vitamini, diğer gruba da haftada 50.000 IU D vitamini verilmiştir. Tedavi sonrası grupların serum 25(OH)D seviyelerinde artış görülmüştür, fakat tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Bu nedenle bu çalışma, PKOS ve D vitamini eksikliği olan kadınlarda D vitamini replasmanının metabolik parametrelerin ve insülin direncinin iyileştirilmesinde etkili olmadığını göstermiştir.<sup>43</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

PKOS'lu kadınlarda insülin direncini tedavi etmek için yeni, ekonomik ve güvenli tedavi yaklaşımlarının gerekli olduğu düşünülmüş ve bu amaçla, insülin sekresyonunun regülasyonunda D vitamini rolü son zamanlarda çok dikkat çekmeye başlamıştır. PKOS ve D vitamini ilişkisini ortaya koyan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Konu ile ilgili yapılan bazı çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda D vitamini desteğinin insülin direnci ve diğer semptomlar üzerinde yararlı etkilerini ortaya koyarken, D vitamini desteğinin insülin direnci üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını gösteren kanıtlar da mevcuttur. Bu çelişkili sonuçların ortaya çıkmasında D vitamini takviyelerinin et-

kinliğindeki dozun ve takviye yönteminin, bireylerin genetik altyapısının ve başlangıçtaki vitamin D durumlarının da farklı olması önemlidir ve göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, vitamin D takviyesinin PKOS yönetimi için yararlı olabileceği düşünülse de PKOS'lu kadınlarda D vitamini desteğinin verimli bir şekilde anlaşılabilmesi için daha fazla ve büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Rümeyza Gürdoğan, Kevser Çelik; **Tasarım:** Emre Batuhan Kenger, Tuğçe Özlü; **Denetleme/Danışmanlık:** Emre Batuhan Kenger, Tuğçe Özlü; **Kaynak Taraması:** Rümeyza Gürdoğan, Kevser Çelik, Tuğçe Özlü; **Makalenin Yazımı:** Emre Batuhan Kenger, Tuğçe Özlü.

## KAYNAKLAR

- Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-5. [\[Crossref\]](#)
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-84. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Brakta S, Lizneva D, Mykhalchenko K, Imam A, Walker W, Diamond MP, et al. Perspectives on polycystic ovary syndrome: is polycystic ovary syndrome research underfunded? *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4421-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Firouzabadi Rd, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18(2):85-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:634195. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Yılmaz SA, Altinkaya SÖ, Kebabçılar A, Kerimoğlu ÖS, Pekin AT, Abuşoğlu S, et al. The relationship between polycystic ovary syndrome and vitamin D levels. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(1):18-24. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Wimalawansa SJ. Vitamin D in the new millennium. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(1):4-15. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- McCarty MF. Poor vitamin D status may contribute to high risk for insulin resistance, obesity, and cardiovascular disease in Asian Indians. *Med Hypotheses.* 2009;72(6):647-51. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2015;7(6):4555-77. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)

12. Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):270-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(3):343-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem.* 2005;51(9):1691-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Gupta T, Rawat M, Gupta N, Arora S. Study of effect of vitamin D supplementation on the clinical, hormonal and metabolic profile of the PCOS women. *J Obstet Gynecol India.* 2017;67(5):349-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1381-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect.* 2018;7(3):R95-R113. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Pergialiotis V, Karampetsou N, Panagopoulos P, Trakakis E, Papanitiou N. The effect of vitamin D supplementation on hormonal and glycaemic profile of patients with PCOS: a meta-analysis of randomised trials. *Int J Clin Pract.* 2017;71(6):1-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(10):757-63. [[PubMed](#)]
20. Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract.* 2017;26:53-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, et al. Vitamin D supplementation decreases TGF  $\beta$  1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4307-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Corduk N, Abban G, Yildirim B, Sarioglu-Buke A. The effect of vitamin D on expression of TGF  $\beta$  1 in ovary. *Exp Clin Endocrinol Diabet.* 2012;120(8):490-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Piperi C, Adamopoulos C, Dalagiorgou G, Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Crosstalk between advanced glycation and endoplasmic reticulum stress: emerging therapeutic targeting for metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2231-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E886-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226(1):13-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):283-303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1095-105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Sur.* 2004;59(2):141-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Vrbíková J, Cibula D, Dvořáková K, Stanická S, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2942-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 2015;6(8):1057-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):121-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.* 2008;139(2):329-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism.* 2000;49(11):1501-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Özkan B, Döneray H. [Non-skeletal effects of vitamin D]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011;54:99-119.
38. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000;47(4):383-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Chen S, Villalta SA, Agrawal DK. FOXO1 mediates vitamin D deficiency-induced insulin resistance in skeletal muscle. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):585-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Muscogiuri G, Policola C, Prioletta A, Sorice G, Mezza T, Lassandro A, et al. Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clin Nutr.* 2012;31(4):476-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(4):234-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Rashidi H, Ghaderian SB, Moradi L. The effect of vitamin D3 on improving lipid profile, fasting glucose and insulin resistance in polycystic ovary syndrome women with vitamin D deficiency. *Middle East Fertility Society Journal.* 2018;23(3):178-83. [[Crossref](#)]