

Vitaminler ve Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

Vitamins and Noncommunicable Diseases

Gülşah KANER TOHTAK^a,
Gamze ÇALIK^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İzmir, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gülşah KANER TOHTAK
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
İzmir, TÜRKİYE
kanergulsah@gmail.com

ÖZET Yaşadığımız yüzyılda birçok değışkene bağılı olarak doğumda beklenen yaşam süresi uzamış, bu duruma paralel olarak bulaşıcı hastalıkların yerini bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) almıştır. Kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, obezite, diyabet ve kronik solunum yolu hastalıkları BOH kapsamına giren başlıca hastalıklardır. Ayrıca, nörobilişsel sağlık sorunları, kronik psikiyatrik sorunlar, kronik böbrek hastalıkları da BOH kapsamına girmektedir. BOH, hem gelişmiş hem de Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlıksız beslenme, BOH riskini arttıran değiştirilebilir davranışsal risk faktörleri arasında yer almaktadır. BOH'un önlenmesi ve kontrolünün sağlanması için sağlıklı beslenmenin teşvik edilmesi önemlidir. Vitaminler, vücutta birçok farklı fonksiyonu olan ve genellikle besinlerle alınması gereken mikrobeyinlerdir. Bu derlemede BOH kapsamına giren kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve obezite ayrı ayrı ele alınarak bu hastalıklarda vitaminlerin rolü irdelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Kalp ve damar hastalıkları; kanser; diyabet; obezite; vitaminler

ABSTRACT In our century, life time expectancy at birth has been prolonged depending on many variables, in parallel with this situation, communicable diseases were replaced by non-communicable diseases (NCD). Cardiovascular diseases, cancers, obesity, diabetes and chronic respiratory diseases are the main diseases that fall within the scope of NCD. In addition, neurocognitive health problems, chronic psychiatric problems, and chronic renal diseases are also included in the NCDs. NCDs, an important public health problem for both developed and developing countries such as Turkey. Unhealthy nutrition is one of the modifiable behavioral risk factors that increase the risk of NCD. It is important to promote healthy nutrition to prevent and management NCD. Vitamins are micronutrients that have many different functions in the body and generally should be taken with nutrients. In this review, the role of vitamins in cardiovascular diseases, cancer, diabetes and obesity will be discussed separately.

Keywords: Cardiovascular diseases; cancer; diabetes; obesity; vitamins

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) 2016 verilerine göre, ülkemizde dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklı ölümler tüm ölümler içinde ilk sırayı oluşturmaktadır.¹ Kalp-damar hastalıklarının da içinde yer aldığı kronik hastalıkların ortaya çıkmasında dengesiz beslenmenin payı büyüktür. Bu bölümde karotenoidler, C vitamini, D vitamini ve K vitamininin kalp damar hastalıklarındaki rolü ele alınmıştır.²

KAROTENOİDLER

A vitaminin ön maddesi olan karotenoidler, temel olarak bitkilerde bulunan doğal, yağda çözünen bir pigment sınıfıdır. Kimyasal yapıları ve biyolojik membranlarla etkileşimleri nedeniyle potansiyel antioksidan özelliğine sahiptirler. Besinlerden alı-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Kaner Tohtak G, Çalık G. Vitaminler ve bulaşıcı olmayan hastalıklar. Koçoğlu G, editör. Beslenme ve Diyet Bileşenleri ile Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Etkileşimine Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.46-53.

nan en yaygın karotenoidler; likopen, α - karoten, β -karoten, β -kriptoksantin, lutein ve zeaksantindir. Epidemiyolojik çalışmalarda, β -karotenin kardiyovasküler sağlık üzerine etkisinin olduğu bildirilmiştir.^{3,4} Ancak epidemiyolojik verilerin aksine, randomize klinik çalışmalarda bu etki gözlenmemiştir. Bu nedenle konu ile ilgili daha fazla klinik ve epidemiyolojik çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.^{3,4} Benzer şekilde, likopenin antioksidan özelliği nedeniyle birçok kanser türü ve kalp hastalıklarının önlenmesinde rol oynadığına ilişkin bilimsel veriye ulaşmak mümkündür.⁵ Aune ve ark.nın (2018) yaptıkları meta-analizde diyetle karotenoid alımı (özellikle β -carotene, likopen) ile koroner kalp hastalıkları, inme ve mortalite arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁶ Aynı çalışmada, kan karotenoid düzeyleri (total, β -carotene, α -carotene, lycopen, β -cryptoxanthin) ve kardiyovasküler hastalıklar arasında da ters yönde ilişki belirlenmiştir.

C VİTAMİNİ

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde C vitamininin rol oynayabileceği hipotezi vitaminin antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Vitaminin özellikle LDL oksidasyonunu önleyerek kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı belirtilmiştir.⁷

Sağlıklı kadın ve erkeklerin alındığı EPIC çalışmasında plazma vitamin C düzeyleri ile iskemik kalp hastalığı ve kalp krizinden ölümler arasında ters yönlü ilişki saptanmıştır.⁸ Benzer şekilde, CARDIA çalışmasında da (n:2884, 18-30 yaş) diyetle alınan vitamin C düzeyleri ile hipertansiyon insidansı arasında ters yönde ilişki belirlenmiştir.⁹ Sağlıklı 1605 erkeğin ele alındığı, ortalama izlem süresi 5 yıl olan Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktör Çalışmasında vitamin C yetersizliği artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰ Aune ve ark.nın (2018) yaptığı meta-analizde diyetle vitamin C alımı ve kan vitamin C düzeyleri ile koroner kalp hastalığı, inme, kardiyovasküler hastalıklar arasında ters yönlü bir ilişki belirlenmiştir.⁶

D VİTAMİNİ

Yağda eriyen vitaminler grubunda yer adlandırılan vitamin D aynı zamanda vücutta sentezlendiği için hormon olarak da adlandırılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda; D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu birçok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu belirtilmiştir.^{11,12}

Kunutsor ve ark.nın (2013) 283.537 katılımcı ile yaptıkları meta-analizde bazal serbest serum vitamin D düzeyleri ile hipertansiyon riski arasında anlamlı ters ilişki olduğu gösterilmiştir.¹³ Pilz ve ark. (2011), D vitamini eksikliğinin ani kardiyak ölüm dahil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.¹⁴ D vitamininin, renin-angiotensin-aldosteron sisteminde rol oynadığı bilinmektedir, bu nedenle eksikliğinde renin-angiotensin-aldosteron mediatörlerinde değişiklik sonucu vasküler endotel hücreler ve vasküler düz kas hücreleri etkilenmektedir. Bu değişikliklerin ateroskleroz için bilinen risk faktörlerinden hipertansiyona ve buna bağlı ventrikül hipertrofisine sebep olabileceği bildirilmiştir.¹⁵

K VİTAMİNİ

K vitamini, hemostaz için gerekli olan, yağda eriyen bir kofaktördür. Son yıllarda K vitamininin kan koagülasyonu dışında vasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde de etkili olduğu bildirilmektedir. Vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz süreci ile yakından ilişkilidir ve damar duvarının elastikiyetinde azalmaya neden olur. Kalsiyum, damar duvarının intima ve/veya medial kısımlarında birikerek damar duvarının sertleşmesine neden olur. Bu durum aterosklerotik kalp hastalığına yol açar. Vasküler düz kas hücrelerinden sentezlenen matriks Gla proteini (MGP) vasküler kalsifikasyonu baskılar. K vitamini matriks Gla proteininin karboksilasyonunu sağlayıp, MGP'yi aktifleştirerek koroner arter kalsifikasyonunu engellemektedir. Böylece K vitamininin MGP üzerinden kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği belirtilmektedir.¹⁶

K vitamini ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin K vitamininin formuna bağlı olduğu belirtilmektedir. K vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin incelendiği epidemiyolojik çalışmalardan biri olan 4807 katılımcı (erkek: 1836, kadın: 2971) ile gerçekleştirilen Rotterdam çalışmasında, diyetle menakinon alımının orta (21.6-32.7 μ g/gün) ve yüksek (>32.7 μ g/gün) olduğu gruplarda, düşük (<21.6 μ g/gün) olan gruba göre kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite riskinin azaldığı belirlenmiştir.¹⁷

Erkkila ve ark.nın (2004) Hemşireler Sağlık Çalışması verilerini (38-65 yaş aralığı, 72874 kadın) kullanarak yaptıkları analizde filokinon alımının yüksek (183-241 mcg/gün) olduğu grupta koroner kalp hastalığı riski en düşük bulunmuş, diyetle tüketilen yeşil sebzelerden alınan filokinonun kardiyovasküler hastalık riskinin azalması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁸

KANSER

TUİK 2016 verilerine göre, kanser ülkemizde tüm ölüm nedenleri arasında kalp damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır.¹ Bu artışta değiştirilemez genetik faktörlerin yanı sıra değiştirilebilir çevresel faktörler de önemlidir. Değiştirilebilir çevresel faktörler arasında yer alan beslenme, kanserin önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu bölümde A vitamini, D vitamini, E vitamini, B grubu vitaminler ve C vitamini E vitamini ve D vitamini ile kanser arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalara yer verilecektir.

A VİTAMİNİ

Kanser riskini azaltma konusunda en çok araştırma yapılan karotenoid likopendir. Oksidatif stresi önleme, apoptozisi indüklemeye, metastazı inhibe etme, kanser hücre siklusunu bozma, hücrelerarası iletişimi geliştirme gibi özellikler likopene anti-kanser özellik verir.¹⁹ Vietnam'da bir grup araştırmacı tarafından yürütülen bir çalışmada diyetle karoten alımı ve prostat kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiş ve likopenden zengin domates ve havuç tüketiminin yüksek olduğu erkek grubunda prostat kanser riskinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.²⁰ Ayrıca, karotenoidler ve meme kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği meta-analizde, diyetle α -carotene alımının meme kanseri riskini azaltabileceği belirtilmiştir.²¹ Benzer şekilde, Fulan ve ark.nın (2011) vitamin A, C, E ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceledikleri meta-analizde, total vitamin A ve retinol alımının meme kanseri riskini azaltabileceği belirlenmiştir.²² Sigara içenlerde beta-karoten ve akciğer kanseri arasındaki ilişkinin irdelendiği derlemede, yüksek plazma beta-karoten düzeyinin akciğer kanser riskini azalttığı belirtilmiş, ancak sigara içenlerde yapılan müdahale çalışmalarında uzun süreli, yüksek dozda beta-karoten takviyesinden sonra akciğer tümör oranlarının arttığı vurgulanmıştır.²³

C VİTAMİNİ

Serbest radikal giderici özelliğinden dolayı C vitamini bakımından zengin besinlerin (örneğin turuncu renkliler) yüksek miktarda tüketilmesi, mide kanseri insidansını azaltmada rol oynayabilmektedir.²⁴ Meme kanseri olan kadınlar arasında diyetle ve supleman olarak C vitamini alımı ile sağ kalım arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta-analizde, tanı sonrası C vitamini suplementasyonunun mortalite riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Ayrıca diyetle C vitamini alımının da, toplam mortalite ve meme kanserine özgü mortalite riskinde azalma ile ista-

tistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur.²⁵ Harris ve ark. (2013) ise, meme kanseri tanısından önce diyetle vitamin C alımı ile meme kanserinden sağ kalım arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.²⁶ Koreli popülasyonda yapılan vaka-kontrol çalışmasında, sebze ve meyveler de dahil olmak üzere diyetle C vitamini içeren gıdaların alınmasının bireyleri mide kanseri riskine karşı koruyabileceği saptanmıştır.²⁷

B GRUBU VİTAMİNLER

Tek-karbon metabolizmasında rol alan B2, B6, B9 ve B12 vitaminleri gibi besin öğelerinin birçok kanser türüne karşı koruma sağladığı epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş olup B grubu vitaminlerinin özellikle kolorektal ve akciğer kanserine karşı koruyucu etkilerinin olduğu belirlenmiştir.^{28,29}

E VİTAMİNİ

Yağda çözünebilir major vitaminlerden olan, tokoferoller olarak da isimlendirilen E vitamini, hücre membranının başlıca antioksidanıdır. Prostat, meme, cilt ve akciğer kanserlerini içeren bazı kanserlerde kanser büyümesini durdurabildiği ve prostat tümörlerinin büyümesini yavaşlatabildiği bildirilmiştir.³⁰ Buna karşın, Selenyum ve Vitamin E Kanser Önleme Araştırmasında (SELECT) sadece selenyumun veya sadece E vitamini ya da her ikisinin kombinasyonunun prostat kanseri insidansını azaltmadığı gösterilmiştir.³¹

D VİTAMİNİ

Yapılan çalışmalarda, aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu arttırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antiangiogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir.^{32,33} Li ve ark.nın (2014) yaptığı meta-analizde; kolorektal, meme, akciğer, pankreas, mesane, böbrek, over ve tiroid kanserleri ile vitamin D eksikliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.³⁴

Benzer şekilde, 288.778 akciğer kanseri olan bireyin incelendiği meta-analizde, akciğer kanseri riski ve serumdaki D vitamini düzeyi arasında ters yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır.³⁵ Koreli kadınlar üzerinde yapılan farklı bir çalışmada vitamin D yetersizliğinin hem premenopozal hem de post-menopozal kadınlarda meme kanseri riskini belirgin bir şekilde arttırdığı belirlenmiştir.³⁶ Roskies ve ark.nın (2012) çalışmasında vitamin D yetersizliğinin tiroid kanseri için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir.³⁷ Ma ve ark. (2011) düşük D vitamini alımı ve düşük 25(OH)D düzeyi ile kolorektal kanser

riski arasında ters bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir.³⁸ Bu çalışmalardan farklı olarak, 2588 kadın ve 2135 erkekten oluşan bir grupta serum 25(OH) D vitamini düzeyleri ile endometrium, özofagus, mide, böbrek, lenfoma, over, pankreas kanserleri sıklığı arasındaki ilişki araştırılmış; ancak 25(OH) D vitamini düzeyi 30 ng/mL olan kişilerde bu kanserlerde herhangi bir azalma saptanamamıştır.^{39,40}

DİYABET

Türkiye’de 2012 yılı verilerine göre, BOH’a bağlı ölüm nedenlerinin %5.8’ini diabetes mellitus (DM) oluşturmaktadır.⁴¹ Diyabetin komplikasyonları, serbest radikal oluşumu ile bunların doğal antioksidanlar tarafından kontrol edilmesi arasındaki dengesizliğin sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, antioksidan fonksiyona sahip olan mikrobeyinler, hastalığın ve komplikasyonlarının gelişmesinde büyük önem taşımaktadır.⁴² Bu bölümde karotenoidler, D vitamini, E vitamini, K vitamini ve C vitamini ile kanser arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalara yer verilecektir.

KAROTENOİDLER

Karotenoidlerin biyolojik özellikleri hakkındaki son gelişmeler, karotenoidlerin sadece diyabet ve komplikasyonlarını önlemekle kalmayıp aynı zamanda tedavi edip iyileştirebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, karotenoidlerin diyabet patogenezindeki rolü hala bilinmemektedir.⁴³ Diyetle karotenoid alımının tip 2 DM riski üzerine etkisinin değerlendirildiği ve 37846 birey üzerinde yapılan bir çalışmada, diyetle yüksek düzeyde β-karoten alımı ile diyabet riski arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır.⁴⁴ Serum karotenoidlerinin tip 2 DM gelişme riski ile ilişkisinin incelendiği kohort çalışmasında serum α-karoten, β-kriptoksantin ve toplam provitamin A karotenoidlerinin tip 2 DM gelişimini önlemeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir.⁴⁵

D VİTAMİNİ

Düşük D vitamini düzeyi ile Tip 1 DM prevalansı arasında ilişki olduğu literatürde bildirilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁸ Tip 1 DM ile D vitamini arasındaki ilişki, D vitamininin immüno-modulator etkisine dayandırılmaktadır. D vitamini reseptörünün antijen sunan hücrelerde, aktive T hücrelerinde ve pankreatik adacık β-hücrelerinde gösterilmesiyle birlikte, 1,25(OH)₂D₃’ün Tip 1 DM’nin önlenmesinde immünomodulator bir rol oynadığı saptanmıştır.^{49,50} Bebeklik döneminde yapılan D vitamini suplementasyonunun hayatın ilerleyen dönemlerinde

Tip 1 DM riskini azaltıp azaltmayacağını araştıran vaka kontrol çalışmalarından elde edilen verilerin meta-analizinde, D vitamini suplementasyonu yapılan bebeklerde, yapılmayanlara kıyasla tip 1 DM riskinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Bebeklik döneminde D vitamini suplementasyonunun, tip 1 DM gelişimine karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir.⁵¹ İsveç’te ülke çapında yapılan Diyabet İnsidans Çalışması’nda yeni tip 1 diyabet tanılı 15-34 yaş grubu 459 bireyin tanı anında plazma 25(OH)D düzeylerine bakılıp kontrol grubu (n=208) ile karşılaştırılmıştır. Tanı anında, plazma 25(OH)D düzeylerinin tip 1 diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiş ve düşük 25(OH)D düzeyinin Tip 1 DM gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir.⁵²

Son yıllarda D vitamini yetersizliği tip 2 DM için olası bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. D vitamini, β- hücre fonksiyonu/insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı ve sistemik inflamasyon üzerinde etkili olabilmektedir. D vitamininin, dolaşımdaki aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D]³’nin, pankreatik β-hücrelerinde ifade edilen D vitamini reseptörüne bağlanması yoluyla β-hücre fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkisi olabilir.⁵³

D vitamini ve kalsiyum alımı ile tip 2 DM gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif Hemşirelerin Sağlık Çalışması’nda, başlangıçta diyabet, kardiyovasküler hastalık veya kanser öyküsü olmayan 83.779 kadının 20 yıl izlemi sonucunda, total D vitamini alımı (diyet+suplementasyon) ve tip 2 DM riski arasında anlamlı ve ters bir ilişki olduğu; günde 800 IU veya daha fazla total D vitamini alan kadınların, 200 IU/gün alan kadınlara kıyasla, DM gelişim riskinin %23 daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁵⁴

K VİTAMİNİ

K vitamininin insülin duyarlılığı üzerindeki etki mekanizması henüz tam olarak belirlenmemiştir. Kemik γ-karboxiglutamik asit proteini olarak da bilinen K vitaminine bağımlı kemik proteini osteokalsininin, endokrin yolunda bir aracı olarak işlev gördüğü ileri sürülmektedir. Bu, pankreatik β hücrelerinin proliferasyonunu ve insülin salgısını artırarak doğrudan pankreatik β hücreleri üzerinden insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir.⁵⁵ Ancak K vitamininin insülin direnci üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. K vitamini desteğinin 60-80 yaş grubu 355 yaşlı erkek ve kadında insülin direnci üzerine etkisinin araştırıldığı randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada, bi-

reylere 36 ay boyunca 500 µg/gün fillokinon (vitamin K₁) suplementasyonu yapılmıştır. Otuz altı ay sonra kontrol grubundaki erkeklere kıyasla, müdahale grubundaki erkeklerin HOMA-IR değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu, kadınlarda ise müdahale ve kontrol gruplarının HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.⁵⁶ Yirmi bir postmenopozal kadına, 12 ay boyunca her gün 1 mg fillokinon (deney grubu) ve 21 kadına ise aynı süre boyunca plasebo (kontrol grubu) verilerek yapılan bir çalışmada, HOMA-IR değerlerinin 6. (deney ve kontrol grubunda sırasıyla: HOMA-IR: 2.24±0.54 ve 1.52±0.23) ve 12. aylarda (deney ve kontrol grubunda sırasıyla: HOMA-IR: 2.13±0.38 ve 1.47±0.22) her iki grupta da benzer olarak bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, menopoz sonrası kadınlarda fillokinon suplementasyonunun insülin sekresyonundaki değişikliklerle ilişkili olmadığı saptanmıştır.⁵⁷ Diyet fillokinon ve menakinon alımlarının tip 2 DM riski ile ilişkisini araştıran prospektif kohort bir çalışmada, 20-70 yaş grubu 38.094 bireyin 10.3 yıllık izlemi süresince 918 diyabet vakası geliştiği bildirilmiştir. Diyabet risk faktörleri ve diyet faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra, fillokinon alımının azalmış tip 2 DM riski ile ilişkili olduğu (p=0.08), menakinon alımı ile de tip 2 DM riski arasında lineer, ters bir ilişki (p=0.038) olduğu bildirilmiştir.⁵⁸

C VİTAMİNİ

Oksidatif stresin, insülin direncini artırarak veya insülin sekresyonunu bozarak, tip 2 DM patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Diyetteki antioksidatif vitaminler, hücrelerin ve plazmanın toplam antioksidan kapasitesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, bu vitaminlerin yeterli miktarda alınmasının tip 2 diyabet riskini azaltmada önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.⁵⁹ Harding ve ark.nın (2008), meyve ve sebze tüketimi ve plazma C vitamini düzeyinin tip 2 DM riski ile ilişkili olup olmadığını incelemek amacıyla yaptığı populasyon tabanlı prospektif kohort (Avrupa Kanseri Araştırmaları Araştırması-Norfolk) çalışmasında, 40-75 yaş grubu bireylerin meyve sebze tüketimi besin tüketim sıklığı ile belirlenmiş ve plazma C vitamini düzeyleri incelenmiştir. 12 yıllık takipte yaklaşık 21831 katılımcı arasında 735 diyabet vakası tespit edilmiştir. Bireylerin plazma C vitamini seviyesi ve diyabet riski arasında güçlü ve ters bir ilişki olduğu; yüksek plazma C vitamini seviyesi ve meyve ve sebze tüketiminin azalmış diyabet riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁰

E VİTAMİNİ

Yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini güçlü bir antioksidandır ve diyabette görülen serbest oksijen radikalleri kaynaklı doku hasarlarını önlemeye yardımcı olmaktadır.⁶¹ E vitamininin tip 2 diyabetli bireylerde açlık kan glikozu, tokluk kan glikozu ve lipit profili üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla 80 diyabetli birey üzerinde yapılan bir çalışmada, randomize olarak seçilmiş 50 hastaya 6 hafta boyunca 1000 IU/gün vitamin E kapsülü ve 30 hastaya 6 hafta boyunca plasebo verilmiştir. 1000 IU/gün E vitamini suplementasyonu yapılan grupta açlık kan glikozu, TG, LDL'de anlamlı bir düşüş olduğu belirlenmiştir ve E vitamininin tip 2 diyabetli bireylerde yararlı olabileceği bildirilmiştir.⁶² Tip 2 DM tanısı olan ve olmayan, 55-70 yaş grubu postmenopozal kadınlarda E vitamini ve C vitamini suplementasyonunun oksidatif stres belirteçleri ve antioksidan enzim düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, E ve C vitamini suplementasyonunun oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan enzim düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca E vitamininin C vitamininden daha etkili olduğu ve E vitamini suplementasyonu yapılan diyabetli postmenopozal kadınlarda oksidatif stres gelişme riskini daha az olduğu bildirilmiştir.⁶³ E vitamininin tip 2 DM insidansı ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışması (IRAS)'nda, başlangıçta diyabet tanısı olmayan 895 birey diyetle alınan E vitaminine ek olarak suplementasyon yapılan ve yapılmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bireyler yapılan E vitamini suplementasyonu miktarına göre; <23.7 mg tokoferol eşdeğeri (α-TE), 23.7-37.1 mg α-TE, 37.1-278.3 mg α-TE, ve ≥278.3 mg α-TE olarak gruplandırılmıştır. Beş yıllık takip sırasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre bireylerin 148'inde tip 2 diyabet geliştiği bildirilmiştir. E vitamini suplementasyonu yapılan bireylerde E vitamini alımının koruyucu bir etkisinin görülmediği bildirilmiştir.⁶⁴ E vitamininin diyabetik komplikasyonların gelişmesini ve ilerlemesini önlemedeki rolünü değerlendirmek amacıyla yapılan prospektif klinik bir çalışmada, diyabetli hastalar, birincil ve ikincil önleme grupları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Birincil önleme grubunda, 1-2 yıllık hastalık süresi olan 64 tip I ve 64 tip II hasta; sekonder müdahale grubunda, 5-7 yıllık hastalık süresi olan ve komplikasyonları olan 90 tip I ve tip II hasta dahil edilmiştir ve her iki gruptaki hastalar deney ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. E vitamini suplementasyonu yapılan hastalarda tokluk kan glikozu, total kolesterol ve diastolik kan basın-

cında anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca E vitamini takviyesi yapılan hastalarda komplikasyonların gelişmesinde gecikme ve ilerlemesinde yavaşlama olduğu saptanmıştır.⁶⁵

OBEZİTE

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, obezite ile yetersiz vitamin alımı ve düşük serum vitamin düzeylerini ilişkilendirmektedir.⁶⁶ Bu bölümde karotenoidler, E vitamini, D vitamini ve C vitamini ile obezite arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalara yer verilecektir.

KAROTENOİDLER VE E VİTAMİNİ

Karotenoidler adipositler içinde, esas olarak lipit damlacığındaki triasilgliserol ile depolanır ve ayrıca hücre zarlarında bulunur. Total karotenoid konsantrasyonu, abdominal adipoz dokuda, kalça ve uyluktaki adipoz dokudan daha yüksektir.⁶⁷ Obez bireylerde serum retinol ve α -tokoferol ile obezite ve obezite ile ilişkili bazı durumların olası ilişkisini araştıran bir çalışmada, serum retinol ve α -tokoferolün beden kütle indeksi ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁸ 2001-2004 yıllarında yapılan NHANES'te yer alan 8-15 yaş grubu Meksikalı-Amerikan çocuklarda, adipozite ile serum karotenoidler, retinol ve E vitamini konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; serum karotenoid ve E vitamini konsantrasyonları ile adipozite arasında anlamlı ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Abdominal obezite ile serum karotenoid düzeyleri arasındaki ilişkinin 49-86 yaş grubu 590 birey üzerinde araştırıldığı bir çalışmada, kadınlarda yüksek bel çevresi düşük düzey beta-karoten ile ilişkili olarak bulunmuştur. Kadınlarda yüksek bel kalça oranı da düşük seviyelerde serum alfa karoten ve beta-karoten ile ilişkili bulunmuştur.⁷⁰

D VİTAMİNİ

D vitamininden yetersiz ve yüksek yağlı diyetin hafif şişman/obezlerde beyaz adipoz doku ve vücut ağırlığı artışı üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, on iki haftanın sonunda D vitamini yetersiz diyetle beslenen ratlarda vücut ağırlığı artışının istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu bildirilmiştir. Yetersiz D vitamini içeren ve yüksek yağlı diyetin, ratlarda yağ miktarını arttırarak obeziteye neden olduğu, D vitamini eksikliği ile obezite arasında bir neden-sonuç ilişkisinin olduğu bildirilmiştir.⁷¹ D vitamini yetersizliği ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen 15 çalışmanın meta analizinde obez grup ile kontrol grubu arasında D vitamini eksikliği prevalansının anlamlı olarak farklı olduğu bildirilmiştir, D vitamini eksikliğini, yaşanan bölgelere bakılmaksızın obezite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.⁷²

C VİTAMİNİ

C vitamini, B-oksidasyon ve yağ oksidasyonu için mitokondriyal membran boyunca uzun zincirli yağ asitlerinin transferinden sorumlu olan karnitin biyosentezi için gereklidir. Kaslarda karnitin transportu gama-butyrobetaine (C vitamini bağımlı bir süreçle sentezlenir) bağımlıdır ve C vitamini yetersizliğinde, karnitin konsantrasyonu artar ve sonuç olarak, β -oksidasyonu azalır.⁶⁶ Plazma C vitamini düzeyi ile adipozite, kollajen benzeri adipokin ve adiponektin arasındaki ilişkinin incelendiği, 20-60 yaş grubu 118 yetişkin birey üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, başlangıçta plazma C vitamini düzeylerinin, hem kadın hem erkeklerde BKİ, vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, bireylere 8 hafta boyunca 500 mg C vitamini veya plasebo verilmesinin ardından BKİ'nin her iki grupta da anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır ve özellikle kadınlarda plazma C vitamini düzeyi ile adipozite belirteçlerinin ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁷³

KAYNAKLAR

1. TÜİK. Sağlık istatistikleri yıllık. Ankara;2016.
2. Okcu Z, Keleş F. Kalp-damar hastalıkları ve antioksidanlar. Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg. 2009;40(1):153-60.
3. Di Pietro N, Di Tomo P, Pandolfi A. Carotenoids in cardiovascular disease prevention. JSM Atheroscler. 2016;1(1):1002.
4. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Carbonara S, Zito A, Ricci G, et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. Mediators Inflamm. 2013;2013:782137.
5. Pernice R, Parisi M, Giordano I, Pentangelo A, Graziani G, Gallo M, et al. Antioxidants profile of small tomato fruits: Effect of irrigation and industrial process. Scientia Horticulturae. 2010;126(2):156-63.
6. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: A Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2018; 108(5):1069-91.
7. Moser MA, Chun OK. Vitamin C and heart health: a review based on findings from epidemiologic studies. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17(8):1328.
8. Pfister R, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin c predicts incident heart failure in men and women in european prospective investigation into cancer and nutrition-norfolk prospective study. Am Heart J. 2011;162(2):246-53.

9. Buijsse B, Jacobs DR, Steffen LM, Kromhout D, Gross MD. Plasma ascorbic acid, a priori diet quality score, and incident hypertension: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2015; 10(12):e0144920.
10. Nyssönen K, Parviainen MT, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern finland. *BMJ*. 2016;314(7081):634-8.
11. Pilz S, Gaksch M, O'Hartaigh B, Tomaschitz A, März W. The role of vitamin d deficiency in cardiovascular disease: Where do we stand in 2013?. *Arch Toxicol* 2013;87(12):2083-103.
12. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence. *Am Heart J*. 2014;167(3):283-91.
13. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(3):205-21.
14. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, De Boer RA. Vitamin d deficiency and heart disease. *Kidney Inter Suppl*. 2011;1:111-5.
15. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin d and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism*. 2012;61(4):450-8.
16. van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The role of vitamin k status in cardiovascular health: Evidence from observational and clinical studies. *Curr Nutr Rep*. 2017;6(3):197-205.
17. Gast GCM, De Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JWW, Geleijnse JM, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(7):504-10.
18. Erkkila AT, Booth SL, Hu FB, Jacques PF, Manson JE, Rexrode KM, et al. Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease risk but not stroke in women. *Eur J Clin Nutr*. 2004;59(2):196-204.
19. Holzapfel NP, Holzapfel BM, Champ S, Feldthausen J, Clements J, Huttmacher DW. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: From molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14620-46.
20. Hoang DV, Pham NM, Lee AH, Tran DN, Binns CW. Dietary carotenoid intakes and prostate cancer risk: A case-control study from vietnam. *Nutrients*. 2018;10(1):70.
21. Hu F, Wang Yi B, Zhang W, Liang J, Lin C, Li D, et al. Carotenoids and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(1):239-53.
22. Fulan H, Changxing J, Baina WY, Wencui Z, Chunqing L, Fan W, et al. Retinol, vitamins a, c, and e and breast cancer risk: A meta-analysis and meta-regression. *Cancer Causes Control*. 2011;22(10):1383-96.
23. Goralczyk R. Beta-carotene and lung cancer in smokers: Review of hypotheses and status of research. *Nutr Cancer*. 2009;61(6):767-74.
24. Aygün Çevik B, Piriñçi E. Beslenme ve kanser. *Firat Tıp Derg*. 2017;22(1):1-7.
25. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(7):1223-31.
26. Harris HR, Bergkvist L, Wolk A. Vitamin C intake and breast cancer mortality in a cohort of swedish women. *Br J Cancer*. 2013;109(1):257-64.
27. Hoang BV, Lee J, Choi IJ, Kim YW, Ryu KW, Kim J. Effect of dietary vitamin c on gastric cancer risk in the korean population case control study. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6257-67.
28. Eussen SJ, Vollset SE, Hustad S, Midttun O, Meyer K, Fredriksen A, et al. Plasma vitamins B2, B6, and B12, and related genetic variants as predictors of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2549-61.
29. Johansson M, Relton C, Ueland PM, Vollset SE, Midttun O, Nygard O, et al. Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*. 2010;303(23):2377-85.
30. Sunay M. Selenyum ve vitamin e'nin prostat kanseri riski üzerine etkileri. *Turk Urol Sem*. 2010;1:164-7.
31. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin e on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (Select). *JAMA*. 2009;301(1):39-51.
32. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer-ready for prime time? (Perspective). *N Engl J Med*. 2011; 364(15):1385-7.
33. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anticancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011; 51:311-36.
34. Li M, Chen P, Li J, Chu R, Xie D, Wang H. Review: The impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2327-36.
35. Zhang L, Wang S, Che X, Li X. Vitamin D and lung cancer risk: A Comprehensive review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 36(1):299-305.
36. Park S, Lee DH, Jeon J, Ryu J, Kim S, Kim JY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among korean women: A case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(1):147-54.
37. Roskies M, Dolev Y, Caglar D, Hier MP, Mlynarek A, Majdan A, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;41(3):160-3.
38. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin d and risk of colorectal cancer: A systemic review of prospective studies. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3775-82.
39. McCullough ML, Weinstein SJ, Freedman DM, Helzlsouer K, Flanders WD, Koenig K, et al. Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol*. 2010;172(1):21-35.
40. Gallichio I, Helzlsouer KJ, Chow WH, Freedman DM, Hankinson SE, Hartge P, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and the risk of rarer cancers: Design and methods of the cohort consortium vitamin d pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol*. 2010;172(1):10-20.
41. T.C. Sağlık bakanlığı. Türkiye bulaşıcı olmayan hastalıklar çok paydaşlı eylem planı 2017-2025. Ankara; 2017.
42. Valdés-Ramos R, Ana Laura GL, Beatriz Elina MC, Alejandra Donají BA. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(1):54-63.
43. Roohbakhsh A, Karimi G, Iranshahi M. Carotenoids in the treatment of diabetes mellitus and its complications: A Mechanistic review. *Biomed Pharmacother*. 2017;91:31-42.
44. Sluijs I, Cadier E, Beulens JWW, van der A DL, Spijkerman AMW, van der Schouw YT. Dietary intake of carotenoids and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(4):376-81.
45. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Yano M. High-serum carotenoids associated with lower risk for developing type 2 diabetes among japanese subjects: Mikkabi Cohort Study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2015;3(1):e000147.
46. Giri D, Pintus D, Burnside G, Ghatak A, Mehta F, Paul P, et al. Treating vitamin D deficiency in children with type I diabetes could improve their glycaemic control. *BMC Res Notes*. 2017;10:465.
47. Al-Agha AE, Ahmad IA. Association among vitamin D deficiency, type 1 diabetes mellitus and glycemic control. *J Diabetes Metab*. 2015;6:9.
48. Aljabri KS, Bokhari SA, Alqurashi KA. Vitamin D status in saudi patients with type 1 diabetes mellitus. *OJEMD*. 2013;3(2):137-43.
49. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin d in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(3):185-97.

50. Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin D deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:148673.
51. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):512-7.
52. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin d among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 Diabetes compared with control subjects: Results from the nationwide diabetes incidence study in sweden (DISS). *Diabetologia.* 2006; 49(12):2847-52.
53. Angellotti E, Pittas AG. The role of vitamin D in the prevention of type 2 diabetes: To D or not to D? *Endocrinology.* 2017;158(7):2013-21.
54. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006;29(3): 650-6.
55. Suksomboon N, Poolsup N, Ko Ko HD. Effect of vitamin K supplementation on insulin sensitivity: A Meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:169-77.
56. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, et al. Effect of vitamin k supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care.* 2008; 31(11):2092-6.
57. Kumar R, Binkley N, Vella A. Effect of phylloquinone supplementation on glucose homeostasis in humans. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6): 1528-32.
58. Beulens JW, van der A DL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary phyloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1699-705.
59. Zhou C, Na L, Shan R, Cheng Y, Li Y, Wu X, et al. Dietary vitamin C intake reduces the risk of type 2 diabetes in chinese adults: HOMA-IR and T-AOC as potential mediators. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163571.
60. Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1493-9.
61. Beyramzadeh M, Ansari MHK, Azimzadeh K, Salami S. Protective effects of vitamin E on diabetes-induced oxidative stress status and homocysteine in the rat heart. *JPP.* 2017;5(10): 708-16.
62. Panda P, Behera AA, Panda SK. Evaluation of effect of vitamin-e on blood glucose and serum lipids in type-2 diabetes mellitus treatment. *GJRA* 2016;5(8).
63. Day R, Lal SS. Supplementation effects of vitamin C and vitamin E on oxidative stress in post menopausal diabetic women. *Journal of Applied Research.* 2012;12(2):108-12.
64. Mayer-Davis EJ, Costacou T, King I, Zaccaro DJ, Bell RA. Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2172-7.
65. Jain AB, Jain VA. Vitamin E, Its beneficial role in diabetes mellitus (DM) and its complications. *J Clin Diagn Res.* 2012;6(10):1624-8.
66. Thomas-Valdes S, Tostes MG, Anunciacao PC, Silva BP, Sant'Ana HMP. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(15):3332-43.
67. Bonet ML, Canas JA, Ribot J, Palou A. Carotenoids and their conversion products in the control of adipocyte function, adiposity and obesity. *Arch Biochem Biophys.* 2015;572: 112-25.
68. Botella-Carretero JI, Balsa JA, Vázquez C, Peromingo R, Diaz-Enriquez M, Escobar-Morreale HF. Retinol and α -tocopherol in morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2010;20(1):69-76.
69. Gunanti IR, Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low serum concentrations of carotenoids and vitamin E are associated with high adiposity in mexican-american children. *J Nutr* 2014; 144(4):489-95.
70. Suzukia K, Inouea T, Hiokia R, Ochiaib J, Kusuharac Y, Ichinod N, et al. Association of abdominal obesity with decreased serum levels of carotenoids in a healthy japanese population. *Clin Nutr.* 2006;25(5):780-9.
71. Merino O, Gregório B, Sampaio F, Sánchez R, Risopatrón J. Role of vitamin d in the development of obesity. *Int J Morphol.* 2017; 35(4):1568-75.
72. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin d deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14977-84.
73. Johnston CS, Beezhold BL, Mostow B, Swan PD. Plasma vitamin C is inversely related to body mass index and waist circumference but not to plasma adiponectin in nonsmoking adults. *J Nutr.* 2007;137(7):1757-62.