

## D VİTAMİNİ SENTEZİ, METABOLİZMASI VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Cemile BALCI<sup>1</sup>, Neşe TOKTAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hareket ve Antrenman ABD, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Eğitimi Bölümü Spor Sağlık ABD, Antalya, Türkiye

### ÖZET

Doğal besinlerde az miktarda D vitamini bulunur ve D vitamini ile zenginleştirilmiş besinler genellikle gereksinimini karşılamak için yetersizdir. D vitamini alımı için güneşe maruz kalma önerilse de dermal sentezi etkileyebilecek birçok faktör vardır. D vitamini eksikliği dünya çapında bir halk sağlığı sorunu kabul edilmektedir. Eksiklik ve yetersizlik ile ilgili ifade edilen terminolojinin tanımlanmasında bir görüş birliği mevcut değildir. D vitamininin ana işlevi dolaşımda sıkı bir kalsiyum ve fosfor homeostazı sağlamaktır. Ana hedef dokuları bağırsak, böbrekler ve kemiktir. Ancak D vitamini steroid molekülünün yapısına sahiptir ve bir hormon gibi davranmaktadır. Yapılan çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin vücuttaki birçok hedef hücrede bulunduğu ve 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi ile fonksiyonlarını yerine getirdiği gösterilmiştir. D vitamini reseptörleri, hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek ligandının biyolojik etkilerine aracılık eder. Bu nedenle, uzun yıllardır araştırılan güneş vitamini olan D vitamini olan ilgi giderek artmaktadır. Çünkü yeni veriler sağlıklı kemiklerin dışında D vitamininin doku ve sistemler üzerinde etkili olduğunu, geniş hedef doku etkileşimi nedeniyle birçok hastalığın patogenizinde rol oynadığını göstermektedir. D vitamini eksikliğinin diyabetten şizofreniye, kanserden obeziteye, Parkinson hastalığından otizme, infertileden tüberküloza kadar birçok hastalıkla ilişkisine değinilmektedir. Ancak D vitamininin yağ dokusunda depolandığı ve toksik etkileri olduğu unutulmamalıdır. D vitamininin başka hastalıklar ile ilişkisini aydınlatmak ve tedavi parametrelerinin etkinliğini değerlendirmek için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu derleme D vitamini sentezi, metabolizması, eksikliği ve yetersizliği, D vitamini alımına ilişkin güncel kılavuzları ve D vitamininin sağlık üzerine etkilerini incelemek amacıyla hazırlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini, Sentez, Metabolizma, Sağlık

## VİTAMİN D SYNTHESIS, METABOLISM AND EFFECTS ON HEALTH

### ABSTRACT

Few foods naturally have substantial vitamin D content, and fortified foods with vitamin D are generally insufficient to meet the vitamin D requirement. Although sun exposure is recommended for vitamin D intake, there are many factors that can affect skin synthesis. Vitamin D deficiency is worldwide public health problem. There isn't consensus on the terminology regarding deficiency and inadequacy. The main function of vitamin D is to maintain calcium and phosphorus homeostasis. However, vitamin D is made of steroid and acts like hormone. Vitamin D receptors are found in many target cells in the body and fulfill their functions with the 1 $\alpha$ -hydroxylase enzyme. Vitamin D receptors mediate the biological effects of the ligand by regulating the transcription of target genes. Therefore, interest in vitamin D is on the rise. New data show that in addition to healthy bones, vitamin D also affects tissues and systems and plays a role in the pathogenesis of many diseases. It's mentioned that vitamin D deficiency is associated with many diseases, from diabetes to infertility. However, it should be noted that vitamin D is stored in adipose tissue and can be toxic. Much research is needed to elucidate the relationship of vitamin D with other diseases and to evaluate the effectiveness of treatment. This review has been prepared to examine the synthesis, metabolism, deficiency and insufficiency of vitamin D, current guidelines on vitamin D intake, and the health effects of vitamin D.

**Keywords:** Vitamin D, Synthesis, Metabolism, Health

### İletişim/Correspondence

Cemile BALCI

Akdeniz Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

Hareket ve Antrenman ABD, Antalya, Türkiye

E-posta: dytcemilebalci@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.10.2020

Kabul tarihi/Accepted: 02.02.2021

## GİRİŞ

Diğer vitaminlerden farklı olarak, D vitamininin büyük bir bölümü ultraviyole B (UVB) güneş ışığından, deride steroid öncüsü, 7-dehidrokolesterol dönüşümü ile doğal olarak elde edilir ve besinlerden çok az bir miktarı sağlanır (1). Cilde ulaşan güneş ışığındaki UVB miktarını ve etkinliğini yaş, vücut ağırlığı, kapalı alanlarda geçirilen zaman, cilt rengi, bulunulan enlem gibi birçok faktör etkiler. Sentezi etkileyen çok fazla faktörün olması da eksiklik ve yetersizliğin yaygın görülmesine neden olmaktadır (2,3).

Uzun yıllar D vitamininin sadece kalsiyum ile olan ilişkisi ve kemik sağlığı üzerine olan etkilerine odaklanılmıştır. Gelişen teknolojinin de etkisiyle, D vitamininin birçok doku ve sistem üzerindeki etkileri anlaşılmış ve D vitamini olan ilgi artmıştır (4). Araştırmalar D vitamininin steroid hormon sisteminin kalsiyum ekonomisini korumak için kullanılan klasik endokrin yolundan daha fazlasını içerdiğini göstermektedir. Kalsidiol (25 hidroksivitamin D<sub>3</sub>; 25(OH)D<sub>3</sub>)'ü kalsitriol (1,25 hidroksivitamin D<sub>3</sub>; 1,25(OH)<sub>2</sub>D) 'e hidroksilatlayan sitokrom P450 enzimi, böbrek dışındaki çok çeşitli insan dokularında bulunur. D vitamini (hormonu) otokrin ve varsayılan parakrin fonksiyonları ile birçok hücreyi ve dokuyu doğrudan etkiler. Dolayısıyla tüm steroid hormonları gibi kalsitriol de moleküler bir anahtar görevi görür ve birçok hedef geni D vitamini reseptörü (VDR) yoluyla aktive eder (5). Kalsitriol aktivasyonu üzerine, D vitamini yanıtı veren gen ekspresyonunun, 900'den fazla geni içerdiği ifade edilmektedir (4). Sonuç olarak D vitamininin iskelet dışı sistemler (gastrointestinal, kas, kardiyovasküler,

hormonal, sinir ve bağışıklık sistemi gibi) ile etkileşimde olduğu gösterilmiştir (2,6,7). Dolayısıyla D vitamini eksikliği, enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, bazı otoimmün hastalıklar, infertilite, bazı psikiyatrik hastalıklar, dermatolojik hastalıklar, bazı kanser türleri ve metabolik hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir.

Bu derleme yazıda güncel yaklaşımlarla, D vitamini sentezi, metabolizması, eksikliği ve yetersizliği ile D vitamini alımına ilişkin güncel kılavuzlar ve D vitamininin sağlık üzerine etkileri incelenmiştir.

## D VİTAMİNİ KAYNAKLARI

Güneş ışığına maruz kalma, diyet ve D vitamini takviyeleri D vitamininin ana kaynaklarını oluşturur (8). D vitamini bitkilerde az miktarda ergokalsiferol (D<sub>2</sub> vitamini) veya hayvansal besinlerde kolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini) olarak bulunur. D<sub>3</sub> vitamini besin kaynakları karaciğer, balık karaciğer yağı, yağlı balıklar (morina karaciğeri (9), somon, ton balığı, sardalya, süt (10), margarin, tereyağı, yumurta sarısıdır (11). Aynı zamanda bazı mantar türleri de (shiitake) güneş ışığıyla D<sub>2</sub> vitamini üretir (10).

Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015'e göre 1 adet (50 g) yumurta 25 IU, 1 tatlı kaşığı margarin 20 IU ve yağlı kılçıklı bir balık (180 g) 20 IU D vitamini içerir (11). Yapılan bir çalışmada doğal ortamından yakalanmış somonun 100 g'ının ortalama 500-1000 IU, çiftlik somonunun ise 100-250 IU D vitamini içerdiği gösterilmiştir (9). D vitamini ısıya ve pişirilmeye dayanıklı olduğu için besinler D vitamini yönünden zenginleştirilmektedir (12).

Zenginleştirmede genelde D vitamininin D<sub>3</sub> formu kullanılır. D vitamini zenginleştirilmesi ilk olarak sütlerde başlamıştır (13). Daha sonra tam tahıllı ürünler, yoğurt, peynir gibi süt ürünleri (8), pastalar, mamalar ve margarinlerde devam edip yaygınlaşmıştır. Son dönemde meyve suları özellikle portakal suyu D vitamini yönünden zenginleştirilen besinlerdendir (10,13).

Günde 1 mcg (40 IU) ekzojen D vitamini, dolaşımdaki kalsidiol konsantrasyonunu yalnızca 0,4-1,6 ng/mL (1-4 nmol/L) yükseltir (14). Deride sentezlenen D vitamini ise diyetle alınan D vitamini ile karşılaştırıldığında kanda en az iki kat daha uzun süre kalabilir (15). D vitamini hem besin hem de besin takviyeleri ile alınabilmesine rağmen, deride D<sub>3</sub> vitamini sentezi için güneşe maruz kalma hayvanlarda ve insanlarda en önemli doğal kaynaktır (4). Tüm vücudu 1 minimal eritem doza maruz kalan yetişkin bir birey, oral yolla alınan 10.000-25.000 IU D vitamini dozuna eşdeğer miktarda serum kalsidiol üretebilir (15). Yaz aylarında açık tenli bir erişkinin vücudunun tamamının 30 dakikadan az bir sürede güneşe maruz kalmasıyla 20.000 IU'dan daha fazla D vitamini üretilir. Bu miktarı oral yoldan elde etmek için 200 bardak süt (100 IU/240 ml) içmek gerekir (5). Sonuç olarak günlük D vitamini gereksiniminin yaklaşık %80-90'ı güneş ışınlarına maruz kalındığında deride endojen olarak sentezlenir. Geri kalan %10-20'lik kısım besinler yoluyla vücuda alınır (7).

## D VİTAMİNİ SENTEZ VE METABOLİZMASI

"D vitamini" terimi, ergokalsiferol (D<sub>2</sub> vitamini) ve kolekalsiferol'ü (D<sub>3</sub> vitamini) ifade eder. Bunlar pro-vitamin D olan

ergosterol ve 7-dehidrokolesterolü oluşturur (16). D<sub>3</sub> vitamini UVB'ye maruz kalma ile elde edilir. D<sub>3</sub> vitamininden, biyolojik olarak aktif kalsitriol üretmek için 290-315 nm dalga boyundaki UVB etkisi (12) ile deride başlayan süreç, karaciğer ve böbreklerde devam eder. Karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile kalsidiol dönüşür. Daha sonra böbreklerde 1 $\alpha$ -hidroksilaz ile, biyolojik olarak aktif kabul edilen form, kalsitriol oluşturulur (3,12). 1 $\alpha$ -hidroksilaz, parathormon (PTH) tarafından uyarılır ve kalsitriol tarafından inhibe edilir (16). Bu sayede serum kalsidiol düzeyleri negatif geri bildirim mekanizması ile kontrol altında tutulur (4). Diyet kaynaklarından elde edilen D<sub>2</sub> vitamini ise enterositlerden emildikten sonra şilomikronlarla portal dolaşıma, oradan karaciğere geçerek, D<sub>3</sub> vitaminine benzer şekilde biyoaktif forma dönüşür (10).

Christakos ve ark. (2016) D vitamini türlerinin yapısal temelini, kolesterol ve steroid hormonları ile aynı olduğunu belirtmiştir (4). Kalsidiol ve kalsitriol dışında D vitamini metaboliti olarak 1,24,25(OH)<sub>2</sub>D ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D'de oluşur. Bunlar diğer hücre veya dokularda 24 hidroksilaz katalizörlüğünde meydana gelir (3,17). Ayrıca 24 hidroksilaz enzimi, kalsitriol ve kalsidiolin safra içine salınan biyolojik olarak aktif olmayan suda çözünür metabolitlere dönüşümünü kataliz eder (16,18). D vitamini metabolitleri nispeten hidrofobik olduğu için kan dolaşımında çoğunlukla D vitamini bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanır. Bu dolaşımdaki D vitamini metabolitlerinin %85-90'ını oluşturur. %10-15'lik kısmı ise albümine gevşek olarak bağlanır (7). Kalsidiol veya kalsitriolin VDBP'ye bağlı olmayan serbest bölümü veya albümine

bağlı dolaşımı, yapılan çalışmalarda “biyoyararlanılabilir (serbest) D vitamini” olarak tanımlanmaktadır (7,19). Bu fark serum D vitamini düzeyinin doğru belirlenmesinde önem arz etmektedir.

Kalsitriol, hücre içi VDR ile vücutta sayısız metabolik etkiyi tetikler (16). Yapılan çalışmalarda VDR'nin vücuttaki birçok hedef hücrede bulunduğu (8,20,21) ve 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi ile fonksiyonlarını yerine getirdiği gösterilmiştir (4,22). VDR, kalsitriol ile yüksek afiniteye sahip bir transkripsiyon faktörüdür. Hücre büyümesi, farklılaşma, antiproliferasyon, apoptoz, adaptif/doğal immün yanıtlar, kemik mineralizasyonu ve kalsiyum/fosfat homeostazı gibi çeşitli biyolojik fonksiyonları düzenler (23). Aynı zamanda prostat, yumurtalık, meme ve deride ve ayrıca beyin, kalp, pankreas, böbrek, bağırsak ve kolonda bulunan bir proseöz nükleer reseptördür. VDR, hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek ligandının biyolojik etkilerine aracılık eder. VDR yanıt elemanı (VDRE) olarak adlandırılan kontrollü genlerin spesifik DNA motifini bağlayan retinoid X nükleer reseptörleriyle (RXR) bir heterodimer oluşturur (22,24). Oluşan heterodimer, gen ekspresyonunu etkileyen D vitamini cevap elementlerine bağlanır. Dolayısıyla D vitamini 900'den fazla gen varyantı ekspresyonunu bu şekilde düzenler (4). Yapılan araştırmalarla D vitamini klasik görevinin yanı sıra farklı hücrelerde veya dokularda VDR bulunması D vitamini ile ilgiliyi artırmıştır (2,16,25).

## **D VİTAMİNİ SENTEZİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

D vitamini alımı için güneşe maruz kalma önerilse de D vitamini dermal sentezini etkileyebilecek birçok faktör vardır.

Yeryüzüne ulaşan UVB miktarı, ozon miktarı, mevsimsel değişimler (15), günün saati (9,15), kapalı alan aktiviteleri (26), hava kirliliği, artan yaş (15), enlem (1,15,26), cilt pigmentasyonu (9,15,26), hava durumu, cildi tamamen örten giysiler giymek (14,26), vücut ağırlığının fazla olması, güneşe maruz kalınan süre (4), deride prekürsör 7-dehidrokolesterol mevcudiyeti (9,14) ve güneş koruyucularının kullanılması (9,15,26) gibi faktörler dermal sentezi etkilemektedir. Holick ve ark. (2011) çalışmalarında yaklaşık 33° kuzey ve güney enlemlerinin üstündeki bölgelerde, deride D<sub>3</sub> vitamini sentezinin kış aylarında çok düşük olduğunu veya hiç olmadığını belirtmiştir (15). En yüksek serum D vitamini düzeylerine özellikle yaz aylarında ulaşılmaktadır (11).

Çevresel nedenlerin dışında hastalıklar da sentezi olumsuz olarak etkileyebilir. Kısa bağırsak sendromu, pankreatit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, amiloidoz, çölyak ve malabsorbif bariatrik cerrahi müdahaleleri gibi gastrointestinal yolda malabsorpsiyon sorunlarına neden olan hastalıklar; şiddetli karaciğer hastalığı veya yetmezliği (25 hidroksilaz aktivitesinde azalma); böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon oranı %60'ın altında olması (azalmış 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi), nefrotik sendrom (D vitamini bağlayıcı protein düzeylerinde azalma) gibi böbrek hastalıkları D vitamini sentezini olumsuz etkiler. Ayrıca yaşlanma (azalmış 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi) ve karaciğeri etkileyen bazı antiepileptik ilaçlarda (artmış 24-hidroksilaz (CYP24) aktivitesi) benzer etkiye sahiptir (2,27). Sonuç olarak gastrointestinal problemler ve böbrek hastalıkları düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olabilir (2).

Genetik faktörler de D vitamini sentezini etkileyebilir. Bu etki VDBP'nin kalsidiolin dolaşım afinitesinde, dolaşım konsantrasyonunda ve etnik gruplar arasındaki varyasyonda önemli ölçüde farklılık göstermesinden kaynaklanır (7,26). Abrams ve ark. (2018) atletik popülasyonlar için D vitamininin etkilerini derledikleri çalışmalarında Afrika kökenli bireylerde düşük VDBP konsantrasyonları tespit edilmesine rağmen, biyoyararlanılabilir D vitamini konsantrasyonlarının yüksek olabileceğini belirtmişlerdir (26). Bu durumda kalsidiolin bağlanmamış biyoyararlanım fraksiyonuna karşı sadece total kalsidiolin ölçülmesi yeterli olmayabilir (7).

## **D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ / EKSİKLİĞİ**

Yetersiz veya eksik D vitamini düzeyleri dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur (28,29). Kuzey Avrupa ülkelerinde nüfusun yaklaşık %20'si, Batı, Güney ve Doğu Avrupa'da %30-60'ı ve Orta Doğu ülkelerinin ise % 80'inde D vitamini eksikliği görülmektedir. Avrupalıların %10'undan daha fazlasında ciddi D vitamini eksikliği (serum kalsidiol <30 nmol/L veya 12 ng/mL) görülmektedir (30). Gün ve gün yetersizlik ve eksiklik prevalansı artmakta gelecekte dünyada yaklaşık 1 milyar insanın bu kategorilere gireceği tahmin edilmektedir (6). Ülkemizde 2019 yılında, Karacın ve ark. tarafından 398 genç kadın üzerinde yapılan kohort çalışmada D vitamini eksikliğinin %44,5 olduğunu göstermiştir (31). Büyüksü ve ark. tarafından, 2014 yılında yapılan bir başka çalışmada kapalı kıyafet giyen öğrencilerde %55, kıyafetleri güneş ışığı alacak şekilde olan öğrencilerde ise %20 bulunmuştur (32).

Eksiklik ve yetersizlik düzeylerini tanımlamak için referans değerlerde fikir birliği henüz yoktur (9). Genel olarak D vitamini eksikliği, serum kalsidiol düzeyinin <10 ng/mL (<25 nmol/L) olarak tanımlanmaktadır (33). Ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerinin tanımladığı referans aralıkları Tablo 1'de verilmiştir. Heaney ve Holick (2011) bu değerlerin tahmini ortalama gereksinmeye (EAR) dayalı olarak, genellikle yetişkinlerde yapılan çalışmalarda kırık riski, intestinal kalsiyum absorpsiyonu veya kemik mineral dansitesi gibi kemik sağlığı göz önünde bulundurularak geliştirildiğini belirtmişlerdir (34).

D vitamini düzeyi, prohormon kalsidiol ölçülerek değerlendirilir. İnsan serumundaki D vitamininin en kararlı ve en çok bulunan metaboliti olan kalsidiol, yaklaşık 3 haftalık bir yarı ömre sahiptir (35). Bu nedenle, toplam kalsidiol konsantrasyonunun ölçülmesi, D vitamini vücut depolarını değerlendirmek için en iyi yoldur (2,36). Bireyin kalsidiol konsantrasyonunun doğru raporlanması, takviye kullanım miktarının ve süresinin doğru belirlenmesini etkiler. Oral D<sub>3</sub> vitamin takviyesinin serum kalsidiol konsantrasyonundaki artış miktarı, bireyin başlangıç kalsidiol konsantrasyonu ile ters ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Dawson-Hughes ve ark (2005)'ı serum kalsidioldeki ortalama artışın, başlangıçta düşük serum kalsidiol konsantrasyonlarında günlük oral doz olarak verilen her 1 mcg (40 IU) D<sub>3</sub> vitamin için 1.2 nmol/l artış sağladığını ve 70 nmol/l gibi daha yüksek başlangıç konsantrasyonunda sadece 0.7 nmol/l artış sağladığını öngörmüşlerdir (37).

**Tablo 1.** D vitamini referans aralıkları

	<b>Kalsidiol Konsantrasyonu</b>
<b>Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (36)</b>	Eksiklik <10 ng/mL Yetersizlik <20 ng/mL
<b>Amerika Endokrin Derneği (35)</b>	Eksiklik <20 ng/mL Yetersizlik 21-29 ng/mL Yeterli >30 ng/mL
<b>Amerika Tıp Enstitüsü (IOM) (37)</b>	Aşırı eksiklik <12,5 nmol/L Eksiklik 12,5-30 nmol/L Yetersizlik 30-50 nmol/L Yeterli >50 nmol/L Toksosite >180 nmol/L
<b>Mayo Klinik Laboratuvarı (2)</b>	İleri derece eksiklik < 10 ng/ml Hafif-orta derece eksiklik 10-24 ng/ml Yeterli 25-80 ng/ml Toksosite > 80 ng/ml
<b>Birleşik Krallık Ulusal Osteoporoz Derneği (NOS) (62)</b>	Eksiklik <30 nmol/L Yetersizlik 30-50 nmol/L Yeterli >50 nmol/L
<b>Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (33)</b>	Eksiklik <20 ng/ml (50 nmol/L) Yetersizlik 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) Yeterli >30 ng/ml (75 nmol/L) İntoksikasyon >150 ng/ml

## D VİTAMİNİ ALIM ÖNERİLERİ

D vitamini gereksinimine ilişkin mevcut rehberlerde farklı öneriler bulunmaktadır. Karışıklık ve yanlış yorumlardan kaçınmak için, genel popülasyona yönelik hazırlanmış D vitamini yönergeleri ile hastalar için hazırlanmış klinik amaçlı yönergeleri birbirinden ayırmak önemlidir. Ülkemizde ve diğer ülkelerde sağlık otoriteleri tarafından D vitamini için önerilen diyet alımları Tablo 2'de verilmiştir. Genel popülasyondaki D vitamini gereksinimlerine ilişkin beslenme kılavuzlarının yanı sıra, belirli hasta popülasyonları için klinisyenlere rehberlik etmesi amaçlanan klinik D vitamini kılavuzları da vardır (38). Örneğin raşitizm tedavisi için önerilen minimum doz; en az 3 ay boyunca günde 50 mcg (2000 IU) D vitamini ve ayrıca günde 500 mg oral kalsiyum alımıdır (39). Benzer şekilde

osteoporoz, kronik böbrek hastalığı, primer hiperparatiroidizm gibi hastalıklarda farklı klinik D vitamini kılavuzları mevcuttur. Genel olarak, dünyada ve ülkemizde D vitamini eksikliğinin tedavisinde önerilen dozlar şu şekildedir; D vitamini eksikliği (<10-20 ng/ml) olanlara 50000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ve serum kalsidiol düzeyinin  $\geq 30$  ng/ml olması hedeflenmelidir. Hedeflenen serum D vitamini düzeyine ulaşıldığı zaman, günlük idame doz (1500-2000 IU/gün) ile devam edilmelidir (15,27,38). Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığında, D vitamini tedavisine 50000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir (27). Obez hastalar, malabsorpsiyon sendromları olan hastalar (özellikle bariatrik cerrahi sonrası) ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçları kullanan hastalarda, D vitamini eksikliğini tedavi etmek için daha yüksek dozlar önerilmektedir (15,38).

**Tablo 2.** D vitamini için diyet referans değerleri (DRV) / diyet referans alımları (DRI) (11,38)

Ülkeler (sağlık otoriteleri)	Amerika ve Kanada (IOM)	Avrupa (EFSA)	Almanya, Avusturya ve İsviçre (DACH)	İngiltere (SACN)	Kuzey Avrupa Ülkeleri (NORDEN)	Türkiye (TÜBER)	
DRV/DRI	EAR	RDA	AI	AI	RNI	RI	AI
<b>Hedef Kalsidiol (nmol/L)</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>50</b>
<b>Yaş Grupları</b>	<b>Günlük D vitamini alımı (1 mcg = 40 IU)</b>						
0-6 ay	10 (400)			10 (400)	8,5-10 (300-400)		
7-12 ay	10 (400)		10 (400)	10 (400)	8,5-10 (300-400)	10 (400)	
1-3 yıl	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)
4-6 yıl	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)
7-8 yıl	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)
9-10 yıl	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)
11-14 yıl	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)
15-17 yıl	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)
18-69 yıl	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)
70-74 yıl	10 (400)	20 (800)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	20 (800)
>75 yıl	10 (400)	20 (800)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	20 (800)	20 (800)
Gebelik	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)
Emziliklik	10 (400)	15 (600)	15 (600)	15 (600)	10 (400)	10 (400)	15 (600)

IOM, Tıp Enstitüsü; EFSA, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi; DACH, Almanya, Avusturya ve İsviçre; SACN, Beslenme Bilimsel Danışma Komitesi; EAR, Tahmini Ortalama Gereksinim; RDA, Tavsiye Edilen Diyet Yardımı; AI, Yeterli Alım; RNI, Referans; Besin Alımı; RI, Önerilen Alım; 25 (OH) D, 25-hidroksivitamin D.

Anne sütü ve inek sütünün az miktarda D vitamini içermesi nedeniyle (29), dünya genelinde bebeklik döneminden başlayarak, D vitamini destek programları uygulanmaktadır. Türkiye’de 2005 yılından bu yana, Sağlık Bakanlığı tarafından “D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Geliştirilmesi Programı” kapsamında, 0-12 aylık bebeklere 400 IU/gün(3 damla) ücretsiz D vitamini takviyesi yapılmaktadır (11). Gebelikte son üç aylık dönemde fetüsün artan kalsiyum talebi, annenin böbrekleri ve plasentası tarafından kalsitriolin üretiminin artması ile karşılanmaktadır. Maternal dolaşımdaki VDBP konsantrasyonlarındaki artış nedeniyle, kalsitriolin dolaşım konsantrasyonları birinci ve ikinci trimesterlerde kademeli olarak artar, üçüncü trimesterde bağırsak kalsiyum emilimini arttırmaktan sorumlu olan kalsitriolin serbest konsantrasyonları

artmaktadır. D vitamini eksikliği gebelikte daha sık görüldüğü (15) için Sağlık Bakanlığı gebelere D vitamini destek programı uygulamaktadır. Gebeliğin 12. haftasından itibaren 1200 IU/gün (9 damla) tek doz D vitamini başlanması, gebelik süresince devam edilmesi ve doğum sonrası en az 6 ay kullanılması önerilmektedir (11).

## D VİTAMİNİ VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Bağırsak, böbrek, kemik ve paratiroid bezlerindeki işlevleri sayesinde D vitamini, kalsiyum homeostazı ve sağlıklı iskelet gelişimi için anahtar bir hormondur (28). Düşük seviyeler, gastrointestinal kalsiyum emilimini azaltır ve PTH aktivitesini artırır, bu da kemik matrisinin serum kalsiyum seviyelerini korumak için osteoklastlar tarafından çözülmesine neden olur ve iskeletteki kalsiyum depolanmasını engeller (4,12). Bu durum çocuklarda

büyüme geriliği ve raşitizm; yetişkinlerde osteomalazi, osteoporoz ve kırık riskini artırabilir (2,9,27). Bununla birlikte, bağışıklık sistemi, makrofajlar, vasküler endotel, mide, epidermis, kolon ve plasenta dahil olmak üzere birçok dokuda VDR'lerin ve  $1\alpha$ -hidroksilaz enziminin keşfinden bu yana D vitamininin iskelet dışı etkileri araştırılmaktadır (2,6,7,28,35). Kemik dışındaki organlar için sonuçlar net olarak bilinmemekle birlikte, D vitamini eksikliği bozulmuş bağışıklık (24,35,40) bazı otoimmün hastalıklar (2,6,17,23,29), miyopati (2), diabetes mellitus, bazı kanser türleri (1,2,6,9,23,29,35,32,40), obezite (6,9,41,42), osteoartrit (27), tüberküloz [24](24), sepsis (43), kas zayıflığı (9), multiple skleroz (1,6,9,35,37), otizm (5,44), hipertansiyon (9,23,35), şizofreni (9,44,45), preeklampsi (9,15), infertilite (44,46), ağrı, depresyon (35,45), alerji, astım (35), mortalite (29,35,40,43), dikkat eksiliği ve hiperaktivite bozukluğu (44), kronik böbrek hastalığı (2,6,19), kardiyovasküler hastalıklar (6,23,29), bazı nörodejeneratif hastalıklar (1,16,29) ve dermatolojik hastalıklar (23) ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda D vitamini seviyelerinin önerilen düzeylerde olmasının yaşam süresinin uzunluğu ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (2).

D vitamini ve diyabet ilişkisi uzun bir süredir araştırılmakta, D vitamininin insülin sekresyonunda doğrudan ve dolaylı olarak etkili olabileceği gösterilmektedir. Pankreatik dokunun  $\beta$  hücreleri VDR'leri içerir (doğrudan etki) (35,47).  $\beta$  hücrelerinde hücre içi ve hücre dışı kalsiyum akışına aracılık eden D vitamini bağımlı kalsiyum bağlayıcı proteinler bulunmaktadır (dolaylı etki). İnsülin sekresyonu, muhtemelen D vitamini ve PTH'nun aracılık ettiği kalsiyum bağımlı

bir süreçtir. D vitamini yetersizliği,  $\beta$  hücrelerinin salgılama kapasitesini azaltan PTH konsantrasyonlarının artmasına neden olur. D vitamini eksikliği,  $\beta$  hücrelerinin proinsülini insüline dönüştürme yeteneğini engeller (47). Fakat Pittas ve ark. (2019) 2423 prediyabetik birey ile yaptıkları plesabo kontrollü çalışmada, günde 4000 IU  $D_3$  vitamini takviyesinin tip 2 diyabet olma riski yüksek olan bireylerde riski azaltmadığını bildirmiştir (48). Benzer şekilde başka bir çalışmada D vitamini eksikliği olan tip 2 diyabet hastalarına yüksek doz  $D_3$  vitamini takviyesi yapılmış ve insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonunu değiştirmemiştir (49). Dolayısıyla insanlarda, D vitamini takviyesinin diyabet üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları tutarsızdır.

D vitamini, hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını etkilediğinden hücre homeostaziyi etkiler ve eksikliğinde disregülasyon, kanser ve hızlandırılmış yaşlanma gibi patolojinin oluşumuna neden olabilir (8,9,35). Pludowski ve ark. (2018)'na göre yeterli D vitamini düzeyi, meme kanseri, kolorektal kanser ve kolorektal adenomlar gibi kanser risklerinin azaltılmasında önemli bir faktördür (16).

Yapılan çalışmalarda normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre obez bireylerin yağ dokusunun D vitamini sekresyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu ve böylece serum kalsidiol düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (9,41). Vranić ve ark. (2019)'na göre obez bireylerde yüksek oranlardaki D vitamini eksikliği, obez bireylerde daha fazla olan yağ dokusundan kaynaklanmaktadır (42). Wamberg ve ark. (2013) da normal ağırlıklı ve obez



bireylerde yaptıkları çalışmada, yağ dokusunun sadece pasif olarak D vitamini depolamadığını, obezite ve/veya ağırlık kaybı gibi yağ kütlesindeki değişikliklerle D vitamini (aktivasyon ve deaktivasyon için) kapasitesini dinamik olarak değiştirdiğini belirtmişlerdir (50).

Alzheimer, demans, bilişsel gerileme ve diğer nörodejeneratif hastalıklar da D vitamini düzeyi ile ilişkilendirilmektedir. InCHIANTI çalışmasında, kalsidiol konsantrasyonları <10 ng/mL (<25 nmol/L) olan yaşlıların, >30 ng/mL (≥75 nmol/L) olan yaşlılara göre bilişsel gerileme risklerinin arttığı gösterilmiştir (51). Ayrıca, D vitamini eksikliğinin multiple skleroz (MS) duyarlılığı üzerindeki geçici etkisi bu hastalığa sahip 7500 kişinin verilerine dayanarak mendelian randomizasyon analizleri kullanılarak kanıtlanmıştır (16). Zhou ve ark. (2019) D vitamini düzeylerindeki azalma ile Parkinson hastalığı riskinde artış olduğunu, ancak D vitamini eksikliği olan Parkinson hastalarına uygulanacak D vitamini takviyesinin D vitamini seviyelerini arttırsa da motor fonksiyonlar üzerinde bir etkisinin olmayacağını bildirmişlerdir (1). Ayrıca psikiyatride, düşük D vitamini düzeyleri şizofreni, depresyon, psikotik semptomlar ve alkol kullanım bozukluklarıyla (45); çocuklarda ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuyla ilişkilendirilmektedir (44).

Fetüste D vitamini eksikliği, nörotransmitterlerin sentezi, hücre farklılaşması, Ca<sup>+2</sup> sinyali, antioksidanların aktivitesi ve mitokondriyal aktiviteyi koruyan genlerin ekspresyonu gibi bazı süreçleri etkileyebilir (5,44). Berridge (2018) gebelikte D vitamini eksikliğini, otizm spektrum bozukluğu ve şizofreni

gibi nörogelişimsel hastalıkların başlaması ile ilişkilendirmiştir (44). Cannel ve Grant (2013) yeterli D vitamini düzeyinin otizm için koruyucu olduğunu hatta daha yüksek D vitamini dozlarının potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermişlerdir (5).

D vitamini immün sistem üzerindeki etkileri doğal ve edinilmiş bağışıklığa göre farklılık göstermektedir. Doğal bağışıklığa etkisi; geniş spektrumlu AMP gen ekspresyonunu artırması, T ve B lenfositler için immünomodülatör olmasıdır (16,17). Edinilmiş bağışıklığa etkisi ise; inflamatuvar Th1 ve Th17 ile inflamasyon, doku hasarını azaltması ve Th2/düzenleyici T dengesini sağlamasıdır (24). Th2/düzenleyici T dengesinin bozulması bağışıklık bastırıcı etki yarattığı için D vitamini önemlidir (7,17). Calton ve ark. (2015)'nın yaptığı sistematik derlemeye göre D vitamini eksikliğinin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinler ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (52). Aynı zamanda D vitamini, *mycobacterium tuberculosis*de dahil olmak üzere patojenik ajanlara karşı koruyan katisidin sentezi üzerindeki etkisiyle bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesini etkiler. Alvarez ve ark. (2019) derlemelerinde AIDS hastalığı ilerledikçe D vitamini düzeylerinin düştüğünü ve hastaların hayatta kalma şansının azaldığını belirtmişlerdir (24). D vitamini proinflamatuvar sitokinler, düzenleyici T hücreleri ve bağışıklık tepkileri üzerindeki etkilerini gösterilse de D vitamini alerjik hastalıklar üzerindeki etkileri çelişkilidir (35).

D vitamini erkek ve kadın fertilitésinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır (44,46). D vitamini ve onu metabolize eden enzimlerin

reseptörleri erkek üreme sistemi; üreme hücreleri, sperm, sertoli, leydig ve epitel hücrelerinde bulunur. Dolayısıyla D vitamini erkek üreme organlarında metabolize olur. D vitamini erkek germ hücre farklılaşmasındaki önemi testiküler kanserler (46) ile, düşük kalsidiol düzeyleri ise erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmektedir. D vitamini eksik olan kadınlarda gebelik oranlarında belirgin bir azalma vardır (44). Ayrıca gebelikte D vitamini eksikliğinin arttığı, preeklampsi (9) ve sezaryan riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (15).

Khammissa ve ark. (2018)'ı VDR ve  $1\alpha$ -hidroksilazın kardiyak miyositlerde, kardiyak fibroblastlarda, vasküler düz kaslarda ve endotel hücrelerde gözlendiğini ve aktifleştirilmiş kalsitriol/VDR yollarının kardiyovasküler fonksiyonlarda rol oynadığını bu nedenle, kalsitriol/VDR sinyalinin, endotel hücrelerinin ve kalp fonksiyonunun homeostazının korunmasında yer alan birkaç yolu modüle etme yeteneğine sahip olabileceğini belirtmişlerdir (53). Bir çalışmada aylık olarak verilen yüksek doz D vitamini takviyesinin KVH'yi önlemediğini gösterilmiştir [54] (Scragg ve ark 2017). Dolayısıyla insanlarda, düşük kalsidiol seviyeleri ve kardiyovasküler riskte artış ile çalışmaların sonuçları tutarsızdır.

D vitamini ve astım ilişkisi çelişkili olmakla birlikte yapılan kesitsel bir çalışmada, düşük kalsidiol konsantrasyonları yüksek IgE ve eozinofil sayıları, astımla ilişkili hastaneye yatışların artması ve antienflamatuvar ilaç kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (55). D vitamini takviyesinin akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada,

takviyenin tüm katılımcılarda akciğer fonksiyonunu iyileştirmediği, sigara içenler, D vitamini eksikliği olan ve astımı/kronik obstrüktif akciğer hastalıklı (KOAH) olanlarda olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir (56). Bir derlemede D vitamini ile KOAH arasındaki ilişkinin belirsiz olduğu fakat D vitamini eksikliğinde uygulanan D vitamini takviyesinin KOAH patogenezi, komorbiteleri, progresyon ve alevlenmelere karşı yararlı olabileceği bildirilmiştir (57).

D vitamini eksikliği saptanan ve bilinen hiçbir hastalığı olmayan bireylerde D vitamini replasman tedavisinin lipid parametreleri, insülin direnci, vücut kompozisyonu, kas gücü, depresif duygu durum ve sağlıklı yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştıran bir çalışma, serum LDL düzeyinde anlamlı bir düşüş, depresif duygu durumunda anlamlı ölçüde düzelleme, yaşam kalitesinde artış olduğunu göstermiştir (58).

Genç ve ark. (2015)'ı korneal epitelyal ve endotelial hücrelerde, skleral fibroblastlarda, siliyer cismin pigmentsiz epitelinde ve erişkin retinal pigment epitel hücre kültürlerinde  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinin gösterildiğini, dolayısıyla D vitamininin oküler sağlığı korumada önemli olduğunu ifade etmişlerdir (59). Lin ve ark. (2019)'ı altta yatan mekanizma net olmasa da, D vitamini ve otoimmün bir hastalık olduğu varsayılan alopecia areata (saçkıran) arasında önemli bir bağlantı olduğunu belirtmişlerdir (23).

D<sub>3</sub> vitamininin insan mikrobiyomunu etkisini değerlendiren bir çalışma, yüksek doz D<sub>3</sub> vitamin takviyesinin, bağırsak mikrobiyotası üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu, tipik fırsatçı patojen

türlerini önemli ölçüde azalttığını ve filotip zenginliğini arttırdığını göstermiştir (40). Başka bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının D vitamini metabolizması üzerindeki etkisi incelenmiş ve fibroblast büyüme faktörü 23'ü inhibe ettiğini ve serum kalsidiol, 24,25(OH)<sub>2</sub>D ve kalsitriol konsantrasyonlarını arttırdığını bildirmiştir (60).

## D VİTAMİNİ TOKSİSİTESİ

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir ve vücut yağında depolanır (15). D vitamini uzun bir yarı ömre sahiptir. Aşırı alım nedeniyle dokularda birikmesi 18 ay sürebilir. Bu nedenle hiperkalsemi ve hiperkalsiüri sonrası nefrokalsinoz gibi kronik toksik etkiler görülebilir (43).

Fazla güneş ışığına maruz kalarak D vitamini toksisitesinin ortaya çıkmasını engellemek için geri besleme döngüsü mevcuttur. Yeterli D vitamini miktarı sağlandıktan sonra, gereksiz miktar fototitrasyon ile provitamin D'nin inaktif lumisterol ve taşistrol'e dönüştürülmesi ile giderilir. D vitamini serum konsantrasyonları, genellikle UVB'ye maruz kaldıktan sonraki 24-48 saat içinde en üst düzeye ulaşır. Ayrıca, yeterli miktarda kaltriol üretildiğinde, kaldiol 24-hidroksilaz enzimi tarafından 24,25(OH)<sub>2</sub>D'ye katalize edilir (8). Bu nedenle güneşe maruz kalma veya besin alımından kaynaklanan bir toksisite söz konusu değildir.

D vitamini toksisitesinin erken belirtileri arasında ishal, kabızlık, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklar bulunur. Kemik ağrısı, sürekli baş ağrısı, aritmi, iştahsızlık, kas ve eklem ağrısı, geceleri sık idrara çıkma, aşırı susuzluk, halsizlik, sinirlilik ve kaşıntı ise birkaç gün veya

hafta içinde ortaya çıkması muhtemel diğer semptomlardır (25). D vitamini takviyesine bağlı hiperkalsemi ve hiperfosfateminin, hipervitaminoz D durumu gelişiminde ana etken olduğu unutulmamalıdır.

Hipervitaminoz D, genellikle aşırı kalsiyum ve fosfor seviyelerine bağlı olarak geri dönüşümsüz organ hasarı başlatır. Her ne kadar ekzojen D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> vitamininden daha az biyolojik olarak kullanılabilir kabul edilse de sırasıyla 25(OH)D<sub>2</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub>'ü üretir ve uzun süre aşırı miktarda tüketildiğinde D vitamini zehirlenmesine katkıda bulunabilir (8).

Birçok D vitamini toksisite vakası, üretici ve etiketleme hatası nedeniyle gerçekleşmektedir. Araki ve ark (2011)'nin D vitamini alım miktarında >1000 katlık bir hata yapıldığını, hastalarda kalsidiol konsantrasyonunun normaldönmesinin yaklaşık 1 yıl sürdüğünü bildirmişlerdir (61).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin iskelet sağlığı dışında farklı doku ve sistemler üzerinde etkili olduğunu göstermekte ve D vitamini birçok hastalık ile ilişkilendirilmektedir. Çevresel nedenler, genetik faktörler, hastalıklar gibi D vitamini sentezini etkileyen çok fazla faktörün olması eksiklik ve yetersizliğin yaygın olarak görülmesine neden olmaktadır. Yetersiz veya eksik D vitamini düzeyleri dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. D vitamini eksikliğini veya yetersizliğini tanımlama ve uygulanacak D vitamininin dozunu belirleme konusunda sağlık otoritelerinin görüş birliği bulunmamaktadır.

Bu derlemede D vitamini eksikliğinin diyabet, insülin sekresyonu, bağışıklık sistemi, hücresel homeostaziye etkisi ve kardiyovasküler etkileri ile kanser, obezite, alzhmeir, demans, bilişsel gerileme, parkinson, multiple skleroz, otizm, şizofreni, infertilite, preeklampsi, tüberküloz, HIV, astım, alerji, saçkıran, depresyon, duygudurumu, göz ve mikrobiyota sağlığına etkileri kısaca anlatılmıştır.

Eksiklik veya yetersizlik bazen hiçbir semptom oluşturmamaktadır. Bazen de D vitamini eksikliği hastalıklara eşlik edebilir veya bazı hastalıkların nedeni olabilir. Bu nedenle rutin tetkikler arasında D vitamini konsantrasyonları olmalıdır. Gebelik, çocukluk ve yaşlılık gibi yaşam evreleri ve birçok hastalık için D vitamini önemli, ucuz ve güvenli bir yardımcı tedavi olabilir.

D vitamini gereksinimlerine ilişkin önerileri yanlış yorumlamaktan kaçınmak için, genel popülasyon için hedeflenen beslenme D vitamini yönergelerini, hastaların tedavisi için amaçlanan klinik D vitamini yönergelerinden ayırmak

önemlidir. Aynı zamanda fazla D vitamininin yağ dokusunda depolandığı, yan etkileri ve toksisitesi olduğu unutulmamalıdır. Doğal ve zenginleştirilmiş besinler ile yeterli D vitamini alamayan, yeteri kadar güneşe maruz kalamayan sağlıklı bireyler veya D vitamini sentez ve metabolizmasını engelleyen hastalıkları olan bireyler yakından takip edilmelidir. Gereksinim doğrultusunda hekim tarafından tavsiye edilen D vitamini takviye dozları kontrollü olarak kullanılmalıdır.

D vitamini eksikliği veya yetersizliğinin hastalık riskini arttırıp arttırmadığı, takviye kullanımının koruyuculuk sağlayıp sağlamadığını anlamak ve altında yatan mekanizmaların tam olarak anlaşılması için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Özellikle D vitamininin başka hastalıklar ile ilişkisini aydınlatmak ve tedavi parametrelerinin etkinliğini değerlendirmek için çift kör, randomize, plesabo kontrollü, büyük örneklem sayıları ile yapılacak insan çalışmaları önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, Li K. The association between vitamin D status, vitamin D supplementation, sunlight exposure, and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res.* 2019;25:666-674.
2. Kennel K A, Drake M T, Hurley D L. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752-758.
3. Lin R. Crosstalk between Vitamin D metabolism, VDR signalling, and innate immunity. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1-5.
4. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.*2016;96(1):365-408.
5. Cannell J J, Grant W B. What is the role of vitamin D in autism?. *Dermatoendokrinol.* 2013;5(1):199-204.
6. Sirajudeen S, Shah I, Al Menhali A. A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3832.
7. Owens D J, Allison R, Close G L. Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges. *Sports Med.* 2018;48(1):3-16.
8. Razzaque M S. Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D?. *J*

- Steroid Biochem Mol Biol. 2018;180:81-86.
9. Holick M F, Chen T C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080-1086.
  10. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha Jr A H. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* 2019;60:66-69.
  11. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara, 2016.
  12. Holick M F. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
  13. Pilz S, März W, Cashman K D, Kiely M E, Whiting S J, Holick M F, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. *Front Endocrinol.* 2018;9:373.
  14. Koundourakis N E, Avgoustinaki P D, Malliaraki N, Margioris A N. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *Hormones (Athens).* 2016;15(4):471-488.
  15. Holick M F, Binkley N C, Bischoff-Ferrari H A, Gordon C M, Hanley D A, Heaney R P. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
  16. Pludowski P, Holick M F, Grant W B, Konstantynowicz J, Mascarenhas M R, Haq A. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125-135.
  17. Bivona G L, Agnello L, Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(3):331-334.
  18. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D<sub>2</sub>, vitamin D<sub>3</sub>, and vitamin D analogs. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:23-44.
  19. Brown A J, Coyne D W. Bioavailable vitamin D in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82(1):5-7.
  20. Medeiros J F P, de Oliveira Borges M V, Soares A A, Dos Santos J C, de Oliveira A B B, da Costa C H B, et al. The impact of vitamin D supplementation on VDR gene expression and body composition in monozygotic twins: randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2020;10(1): 1-10.
  21. Haussler M R, Jurutka P W, Mizwicki M, Norman A W. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ , 25 (OH) 2vitamin D<sub>3</sub>: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;25(4):543-559.
  22. Belorusova A Y, Rochel N. Structural Studies of Vitamin D Nuclear Receptor Ligand-Binding Properties. *Vitam Horm.* 2016;100:83-116.
  23. Lin X, Meng X, Song Z. Vitamin D and alopecia areata: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Am J Transl Res.* 2019;11(9):5285-5300.
  24. Alvarez N, Aguilar-Jimenez W, Rugeles M T. The potential protective role of vitamin D supplementation on HIV-1 infection. *Front Immunol.* 2019;10:2291.
  25. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients.* 2013;5(9):3605-3616.
  26. Abrams G D, Feldman D, Safran M R. Effects of Vitamin D on Skeletal Muscle and Athletic Performance. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(8):278-285.
  27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2019), 14.baskı, Miki Matbaacılık, Ankara 2018.
  28. Bentes C M, Resende M, Miranda H, Netto C C, Marinheiro L P. Can Vitamin D supplementation alone effective to increase a physical fitness levels in post-menopausal women with metabolic disorders? *Brief Review. Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(1):65-68.
  29. Hossein-nezhad A, Holick M F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720-755.
  30. Lips P, Cashman K D, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari H A, Obermayer-Pietsch B, Bianchi M L, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J*

- Endocrinol, 2019;180(4):23-54.
31. Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. *Taiwan J Obstet. Gynecol.* 2018;57(1):58-63.
  32. Buyukuslu N, Esin K, Hizli H, Sunal N, Yigit P, Garipagaoglu M. Clothing preference affects vitamin D status of young women. *Nutr Res.* 2014;34(8):688-693.
  33. Spiro A, Buttriss J L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39(4):322-350.
  34. Heaney R P, Holick M F. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):455-457.
  35. Thacher T D, Clarke B L. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):50-60.
  36. Aspray T J, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid M K, Macdonald H. et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014;43(5):592-595.
  37. Dawson-Hughes B, Heaney R P, Holick M F, Lips P, Meunier P J, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. [Osteoporos Int.](#) 2005;16:713-716.
  38. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel M H. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect.* 2019;8(2):R27-R43.
  39. Munns C F, Shaw N, Kiely M, Specker B L, Thacher T D, Ozono K. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(2):83-106.
  40. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, Mautner S I, Kump P K, Treiber G. et al. Effects of high doses of vitamin D<sub>3</sub> on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr.* 2016;55(4):1479-1489.
  41. Çimen, M B Y, Çimen Ö B. Obezite ve D vitamini. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* 2016;9(2):102-112.
  42. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity?. *Medicina.* 2019;55(9):541.
  43. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha A T. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;1-16.
  44. Berridge M J. Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;314(2):C135-C151.
  45. Tardelli V S, do Lago M P P, da Silveira D X, Fidalgo T M. Vitamin D and alcohol: A review of the current literature. *Psychiatry Res.* 2017;248:83-86.
  46. Arslan S, Akdevelioğlu Y. Erkek Reprodüktif Fonksiyonlarda D Vitamininin Rolü. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2018;3(2):1-7.
  47. de Oliveira V R L S, Domingueti C P. Association of vitamin D deficiency and type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2018;38(3):280-288.
  48. Pittas A G, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware J H, Knowler W C, Aroda V R, Staten M. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-530.
  49. Gulseth H L, Wium C, Angel K, Eriksen E F, Birkeland K I. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with type 2 diabetes and vitamin D deficiency: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017;40(7):872-878.
  50. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen S K, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, Pedersen S B. (2013). Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue—the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(5):651-657.
  51. Llewellyn D J, Lang I A, Langa K M, Muniz-Terrera G, Phillips C L, Cherubini A, Ferrucci L. et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2010;170 (13):1135-1141.
  52. Calton E K, Keane K N, Newsholme P, Soares M J. The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PloS One.* 2015;10(11):1-12.

53. Khammissa R A G, Fourie J, Motswaledi M H, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Res Int.* 2018;9.
54. Scragg R, Stewart A W, Waayer D, Lawes C M, Toop L, Sluyter J, Camargo C A. (2017). Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-616.
55. Brehm J M, Celedón J C, Soto-Quiros M E, Avila L, Hunninghake G M, Forno E, Litonjua A A. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):765-771.
56. Sluyter J D, Camargo C A, Waayer D, Lawes C M, Toop L, Khaw K T, Scragg R. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D on lung function: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2017;9(12):1353.
57. Zengin F H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında D Vitamininin Rolü. *Türkiye Klinikleri J Health Sc.* 2019;4(3):323-32.
58. İnci K, D Vitamini Eksikliği Olan Kişilerde Tedavinin Lipid Parametreleri, İnsülin Direnci, Vücut Kompozisyon Ölçümleri, Kas Gücü, Yaşam Kalitesi ve Depresyon Üzerine Etkisi. Ankara, Türkiye. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2014.
59. Genç A, Gülmez Sevim D, Tok Özen A, Yılmaz G. D Vitamininin Çeşitli Hastalıklardaki Nadir Kullanım Alanları. *J Ankara Univ Fac Med.* 2015;68(2):55-63.
60. Bora S A, Kennett M J, Smith P B, Patterson A D, Cantorna M T. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23. *Front Immunol.* 2018;9:408.
61. Araki T, Holick M F, Alfonso B D, Charlap E, Romero C M, Rizk D, Newman L G. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3603-3608.
62. Francis R M, Aspray T J, Bowring C E, Fraser W D, Gittoes N J, Javaid M K. et al. National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas.* 2015;80(2):119-121.