

Vitamin D ve Kalsiyum Takviyesi

Vitamin D and Calcium Supplementation

¹Doç.Dr. Fatma Nur KESİKTAŞ
²Uzm. Dr. Tuğba YEŞİLYURT KULLE
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon SUAM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon SUAM

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Doç. Dr. Fatma Nur KESİKTAŞ
İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Bahçelievler, İstanbul

Tel/phone: +90 212 496 50 00
E-mail:nur.kesiktas@gmail.com

Öz

D vitamini, vitamin olarak adlandırılmış olmasına rağmen aslında steroid yapıda bir prehormondur ve kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemik döngüsü başta olmak üzere birçok sistem üzerine etkileri mevcuttur. D vitamini eksikliği ırk, bölge, güneş ışığı alma oranına, kültürel ve beslenme özelliklerine göre değişir. D vitamini eksikliği için toplum taraması önerilmemektedir, sadece yüksek riskli kişilerin taraması yapılmalıdır. D vitamini eksikliğinin tedavisi tüm hastalar için oldukça önemlidir.

Abstract

Although vitamin D is called as vitamin, it is actually a pre-hormone in steroid structure, and it has effects on many systems, especially calcium-phosphorus metabolism and bone turnover. D vitamin deficiency varies according to race, region, rate of sunlight taking, cultural and nutritional characteristics. Routine screening for vitamin D deficiency is not recommended, only high-risk individuals should be screened. Treatment is very important in all patients.

D vitamini, vitamin olarak adlandırılmış olmasına rağmen aslında steroid yapıda bir prehormondur ve kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemik döngüsü başta olmak üzere birçok sistem üzerine etkileri mevcuttur. İnsanlarda D vitamininin ana kaynağı güneş ışınlarından gelen Ultraviyole B (UVB) radyasyondur. Günlük D vitamini ihtiyacının %80-90'ı güneş ışınlarından elde edilmekte olup besin ve gıdalardan oldukça düşük bir miktar (%10) alınmaktadır (1,2). D vitamininin D₂ (ergokolekalsiferol) ve D₃ (kolekalsiferol) olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Güneş ışınlarının etkisi ile ciltte 7-dehidrokolesterol (ProVD₃)'den üretilen D₃'tür, D₂ ise bitkiler tarafından üretilir ve besinlerden alınır. Tedavide tercih edilen form da D₃'tür.

Besinlerle alınan miktar %10 gibi düşük bir oranda olduğu için güneş ışınlarının etkisi ile olan endojen üretim çok önemlidir. Güneşlenme için en uygun zaman Mayıs-Kasım ayları, en uygun güneş açısı saat 10:00-15:00 arasındadır. Güneş koruyucu kullanılmamalı, cam veya tül arkasında olunmamalıdır. Uygun saatlerde vücudun %70'inin 1 minimal eritem dozuna (ciltte pembeleşme) ulaşması ile 10000-25000 IU D vitamini sentezlenebilir. Açık renkli kişilerde eritem dozuna ulaşma süresi 15 dakika iken koyu renkli kişilerde bu süre 3-4 kat uzayabilir (3). Saat 10.00-15.00 arasında 20 dakika boyunca kollar ve bacaklar açık olacak şekilde UVB ışınına maruz kalma sonucunda 20000 IU'ye kadar D₃ üretilmektedir (4). Zencilerin D vitamini yapabilme kapasitesi beyaz tenli bireylerle aynı olmasına rağmen dermislerinde bulunan melanin pigmenti iyi bir UV ışın filtresi olarak çalışmaktadır, bu nedenle D vitamin sentezi için beyaz tenli bireylere göre çok daha yüksek UV ışın dozuna ihtiyaç duymaktadırlar. 280-315 nm dalga boyundaki UVB radyasyonun etkisiyle, daha çok epidermiste ve bir miktarda da dermişte olmak üzere, 7-dehidrokolesterol (ProVD₃) PreVD₃'e çevrilir ve dermoepidermal bileşkedeki kana salınır. Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ile karaciğere taşınır.

PreVD₃ karaciğerde hidrosillenerek 25OHD (kalsidiol) vitaminine çevrilir ve karaciğerde depolanmadan direk kana verilir. Yarı ömrü 3-4 hafta olması nedeniyle D vita-

Anahtar Kelimeler:

Vitamin D, kalsiyum,
tedavi

Keywords:

Vitamin D, calcium,
treatment

minin depo formu olarak kabul edilen bu formu tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır(1,2,5). 25OHD vitamini böbrekte 1 α -hidroksilaz enzimi ile tekrar hidroksillenerek 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (kalsitriol) olarak adlandırılan aktif forma dönüşür(1,2,5). Yarı ömrü 3-4 saattir. Dolaşımdaki 1,25(OH) $_2$ D $_3$ düzeyi 25OHD düzeyinin %0.1'i kadardır (6). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ yağ dokuda depo edilir. 1 α -hidroksilaz enzimi; böbrekler dışında keratinosit, kolon, prostat ve epitel hücreleri gibi birçok dokuda da aktivite göstererek parakrin veya otokrin yollarla etki eden aktif D vitamini sentezini gerçekleştirmektedir (6). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ böbrek ve bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. D vitamini sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı 1 α -hidroksilaz enzimi basamağı iken, 24-hidroksilaz enzimi aracılığıyla hem 25OHD hem de 1,25(OH) $_2$ D $_3$ biyolojik olarak inaktif hale getirilir ve suda eriyen bu inaktif ürünler idrarla vücuttan uzaklaştırılır.

D vitamininin, kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu başta olmak üzere, endokrin, immun, kardiyovasküler ve sinir sistemi üzerine etkileri bulunmaktadır. D vitamini, etkilerini vitamin D reseptörü (VDR) ve reseptör ilişkisiz olduğu düşünülen başka yollardan gerçekleştirir. VDR'nin hemen hemen her dokuda bulunması bu kadar geniş ekstraskeletal etkilerinin olmasını açıklamaya yardımcı olabilir (7).

Biyolojik aktif form olan 1,25(OH) $_2$ D $_3$ etkilerinin büyük bir bölümünü VDR'ye bağlanarak yapar. VDR hemen hemen tüm hücrelerin nükleusunda bulunan bir reseptördür (8). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ nükleusun içine girip VDR'ye bağlanınca VDR yapısal değişikliğe uğrar ve retinoid X reseptör (RXR)'e bağlanarak bir heterodimer ya da başka bir VDR'ye bağlanarak bir homodimer oluşturur (8). Bu kompleks DNA'ya bağlanarak moleküler mekanizmaları aktiveleştirir. Genomik etkiler klasik mRNA gen transkripsiyonu ile düzenlenir, bunu de novo protein sentezi takip eder. Saatler veya günler sürebilen bu genomik yollarla karşılaştırıldığında nongenomik fonksiyonlar dakikalar veya saatler içinde oluşan hızlı cevaplardır (1,2,5,9). Kısa sürede ortaya çıkan bu etkinin birçok hücrenin membranına bağlı VDR'ler tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir (6).

VDR'nin aktive olmasıyla insan genomunun %5'inin genomik ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir. 3 ila 5 yıl süreyle, 47 kişiye 20000 IU/hf D vitamini ve 47 kişiye plasebo verilen bir randomize kontrollü çalışmada D vitamininin 99 geni regüle ettiği saptanmıştır. Bu genlerin özellikle interlökin sinyal yolları, oksidatif stres cevabı, apoptoz sinyal yolağı ve gonadotropin salgılatıcı hormon reseptör yolağını içerdiği gösterilmiştir (10).

D vitamini eksikliğinin in vitro incelemeleri çeşitli hücre kültürlerinde çalışılmasına rağmen in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulması üzerine Profesör Shigeaki Kato tarafından Tokyo Üniversitesi'nde VDR knockout (VDR KO) fareler geliştirildi. VDR geni olmayan bu fareler doğumda fenotipik olarak normal saptandı ve süten kesildikleri 3. haftaya kadar diğer farelerle aynı gelişimi gösterdiler. Süten kesildikten sonra gelişme geriliği, raşitizm, alopesi, ciltte kırışıklık saptanan bu farelerin ortalama 15 ayda, sağlıklı fa-

relerden daha kısa sürede, öldükleri saptandı (11). VDR KO fareler ile yapılan başka bir çalışmada D vitamini eksikliğinin, D vitamini hipervitaminozu gibi erken yaşlanmadan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Sağlıklı fareler ortalama 20.5 ay yaşarken VDR KO farelerin ortalama yaşam süresi 10.6 ay olarak saptanmıştır (12).

Muskuloskeletal sağlık için optimal 25OHD $_3$ düzeyleri üzerine net bir ortak görüş olmamasına rağmen araştırmacıların çoğu yetersizlik seviyesini 75nmol/L altında (30 ng/ml, ABD'de) tanımlamaktadır (13). Endocrine Society [ENDO], National Osteoporosis Foundation [NOF], International Osteoporosis Foundation [IOF] ve American Geriatric Society [AGS] yaşlı popülasyonda kırık ve düşme riskini azaltmak için 25OHD $_3$ düzeyinin 30 ng/ml üzerinde tutulması gerektiğini önermektedir (14,15). Optimal 25OHD $_3$ düzeyini belirlemek için PTH düzeyini maksimal düzeyde baskılamak, bağırsaklardan yeterli kalsiyum emilimini sağlamak ve kırık riskini düşürmek gibi parametreler değerlendirildiğinde bazı değerler öne çıkmaktadır. 25OHD $_3$ düzeyi düşünce serum kalsiyumunu normal sınırlarda tutmak için PTH düzeyi artar ve 25OHD $_3$ 'nin 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ye dönüşüm basamağını stimüle eder. Birçok araştırmacı, PTH'nin yeterli supresyonu için serum 25OHD $_3$ düzeyinin 20 ng/ml üzerinde tutulması gerektiğini düşünmektedir (16-18). Serum 25OHD $_3$ düzeyi yaklaşık 4.4 ng/ml altına düştüğünde bağırsaktan kalsiyum emiliminin azaldığı (19,20) ve 28-40 ng/ml düzeyinde ise kırık riskinin düştüğü gösterilmiştir (21,22).

Düşük vitamin D seviyeleri toplumumuzda ve dünyada sık görülmektedir. Vitamin D seviyesi için net bir sınır belirlenmemiştir (6):

D vitamini eksikliği: <20 ng/ml (<50 nmol/L) (kemikte minerilizasyondefeksi)

D vitamini yetersizliği: 20-29 ng/ml (50-75 nmol/L) (kemik turnover artışı)

D vitamini yeterliliği: >30 ng/ml (>75 nmol/L)

D vitamini intoksikasyonu: >150 ng/ml

2016 Global Consensus önerilerine göre çocuklarda D vitamini eksikliği: <12 ng/ml yetersizliği: 12-20 ng/ml ve yeterliliği: 20-100 ng/ml olarak belirtilmiştir. Bu değerler 2011 Pediatric Endocrine Society önerileri ile de uyumludur (23). 12-20 ng/ml arasında ALP ve diğer kemik turnover belirteçleri yükseldiği ve klinik olarak raşitizm görülebildiği için çocuklarda en az 20 ng/ml değeri hedeflenmelidir (24-28).

Yeterliliğin 80-100 nmol/L üzerinde olması gerektiğini savunan araştırmacılar da vardır. Yan etki için üst limit 150 nmol/L'dir. D vitamini seviyesi >150 nmol/L olduğunda hiperkalsiüri/hiperkalsemi, nefrolitiazis gibi yan etkiler görülmektedir (29). D vitamini seviyesi ile serum osteokalsin ve üriner N-telopeptid seviyeleri ve PTH seviyeleri arasında bir ilişki gözlenmiştir (30). Bir Cochrane derlemesinde, D vitamini toksisitesinin 80-150 ng/ml üzerinde görüldüğü ve bu derece yüksek kan konsantrasyonuna ulaşmak için günlük D vitamini alımının 40000 IU ve üzerinde olması gerektiği belirtilmiştir (37 nolu refe-

ransın Vieth 1999). IOM D vitamini alımının tolere edilebilen üst sınırını erişkinler, gebeler, emziren kadınlar ve 9 yaş üstü çocuklar için 4000 IU/gün (100 mcg/gün) olarak belirlemiştir (32). Güneş ışığına uzun süreli maruziyet inaktif metabolitlere dönüşümün artırılması ile D vitamini toksisitesine neden olmamaktadır, birkaç çalışmada güneş ışığına uzun süreli maruziyetin D vitamini maksimum 80 ng/ml'ye çıkardığı gösterilmiştir (33-35).

Eksikliğin nedenleri; epidermal sentezinin azalması (*güneş kremleri, cilt pigmentasyonu*), yararlanımın azalması (*malabsorbsiyon*), katabolizmasının artması (*antikonvulsan kullanımı, nefrotik sendrom*), 25(OH)D sentezinin azalması (*karaciğer hastalıkları*), 1.25(OH)₂D sentezinin azalması (kronik böbrek hastalıkları) olarak sınıflandırılabilir (3,5). GFR %50'nin altına düştüğünde D vitamini sentezi azalır, kalsiyum malabsorbsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm ve dolayısıyla osteomalazi ve hatta osteoporoz gelişir. (6)

D vitamini eksikliği ırk, bölge, güneş ışığı alma oranına, kültürel ve beslenme özelliklerine göre değişir. D vitamini eksikliği için toplum taraması önerilmemektedir, sadece yüksek riskli kişilerin taraması yapılmalıdır. D vitamini seviyesi bakılması önerilen kişiler; kemik hastalıkları (raşitizm, osteomalazi, hiperparatiroidizm, osteoporoz), yaşlılar (özellikle nontravmatik kırık hikayesi olanlar), koyu cilt rengine sahip olanlar, obezite (BMI>30), riskli gebeler (gestasyonel DM, güneş ışığına az maruz kalanlar, malabsorbsiyon, karaciğer ve böbrek hastalığı), kronik böbrek hastalığı olanlar, malabsorbsiyon sendromu olanlar (kistik fibrozis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı), bazı ilaçları kullananlar (antiepileptik, glukokortikoid, AIDS ilaçları, antifungaller), granülomatöz hastalıkları (sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmoz) olanlardır (3,5).

D vitamininin eksikliğinin klinik bulguları eksikliğin şiddeti ve süresine göre değişmektedir. Hafif-orta derecede (15-20 ng/ml) eksikliği olan bireylerin çoğu asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyleri normal sınırlardadır. 25OHD₃ düzeyi 20 ng/ml ve 10 ng/ml olan bireylerin, sırasıyla, %40 ve %51'inde, PTH düzeylerinde artış saptanmıştır (36). Uzun süreli ve ağır eksiklik, sekonder hiperparatiroidizm, hipokalsemi, hipofosfatemi, fosfatüri, kemik mineralizasyon kaybı, çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca hipokalsemiye bağlı kemik-kas ağrıları, kas krampları, uyuşma, kas güçsüzlüğü, dengesizlik, kırık ve yürüme güçsüzlüğü görülebilir. Institute of Medicine (IOM)'a göre (29); 19-70 yaş arasında kemik ve kas sağlığı için minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU'dur. Serum 25(OH) D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU/gün'dür. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş üzerinde düşmeleri önlemek için de 800IU/gün gereklidir. Bischoff-Ferrari meta-analizinde D vitamininin yaşlılarda düşmeleri azalttığı belirtilmiştir (37). Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dur. D vitamini ile yeterli kalsiyum alınması da sağlanmalıdır. 19-70 yaş arası 1000mg/gün, 70 yaş üzeri 1200mg/gün kalsiyum gereklidir.

Erişkinlere (>18 yaş) ve yaşlılara, Eylül-Nisan ayları arasında 800-2000 IU/gün, yaz aylarında güneşten faydalanamayacaklarsa yıl boyunca 800-2000 IU/gün D vitamini verilmelidir. 65 yaş üstü kişilere de yıl boyunca 800-2000 IU/gün (vitamin D'nin ciltteki sentezi azaldığı için) verilmelidir. Obez çocuk ve adolesanlar 1200-2000 IU/gün almalıdır. Obez yetişkin (BMI >30 kg/m²) 1600-4000 IU/gün almalı, 11-18 yaş çocuk ve adolesanlar 4000 IU/gün, yetişkin ve yaşlılar (normal kiloda) 4000 IU/gün, obez yetişkin ve yaşlılar 10.000 IU/gün almalıdır. 300.000 IU ve üzeri yükleme dozları tavsiye edilmemektedir. Tedavi genelde D vitamini eksikliğinin derecesine bağlı olarak 1-3 ay arasında değişir. 3-4 ay sonra 25(OH)D seviyesi yeniden değerlendirilmelidir (9).

Gebelerde optimal D vitamini tam belirlenememiştir ancak en az 20 ng/ml üzerinde olması önerilmektedir. Rutin replasman için 2010 IOM önerileri tüm reproduktif çağıdaki kadınlarda, gebelerde ve emziren kadınlarda 600 IU/gün şeklindedir (29). Gebelerde 6-8 hafta süreyle 50000 IU/hf tedavisinin güvenilirliği üzerine yeterli çalışma yoktur. 2011 American College of Obstetricians and Gynecologists ve Endocrine Society >30 ng/ml üzerinde kan seviyesine ulaşmak için 1000-2000 IU/gün D vitamini tedavisinin güvenli olduğunu savunmaktadır (38). Gebelikte üriner kalsiyum atılımı arttığı için, özellikle nefrolitiazis öyküsü olanlarda, D vitamini replasmanı yaparken takip önerilmektedir.

Populasyonlar arasında genetik farklılıklar D vitamininin oluşum ve etki mekanizmasının birçok basamağında görülmektedir. Siyah ırkta melanin pigmentinin UVB filtresi olarak çalışması nedeniyle aynı oranda D vitamini üretebilmek için beyaz ırka göre daha uzun süre güneş ışığına maruziyet gerektirmektedir. Afrikan-Amerikalıların total serum 25OHD₃ düzeylerinin daha düşük olduğu ancak serbest 25OHD₃ düzeylerinin beyaz ırk ile benzer olduğu saptanmıştır (39).

Tedavide D₂ ve D₃ preparatları kullanılabilir ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D₃ kullanımı tercih edilir. Ayrıca, eşit miktarda oral olarak alınan D₃ ve D₂ karşılaştırıldığında, D₃ preparatı %70 daha yüksek serum 25OHD₃ düzeyi oluşturur. (TEMD 3 nolu referans) D₂ formu çeşitli yiyeceklerde bulunur. Bunlar süt ürünleri (margarin, yoğurt), balık yağları ve mantardır. Kalsiyum ve D vitaminini birlikte içeren yiyeceklerin alınması daha iyidir (3,5).

Vitamin D replasmanının günlük, haftalık, aylık gibi aralıklarla verilmesi mümkündür. 1 aya kadar doz sıklığının önemi yoktur, kümülatif miktar önemlidir. Ancak tek seferlik (yıllık) intramüsküler ya da oral replasmanı önerilmemektedir. Yıllık tek doz 300.000 IU D vitamini tedavisinin yapıldığı bir çalışmada nonvertebral kırık ve düşmeyi önlemede başarısız olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada yıllık 500.000 IU D vitamini tedavisinin kırık riskini arttırdığı görülmüştür (37,41-43).

ESCEO (The European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis) önerileri şu şekildedir: Minimal serum 25(OH) D vitamini seviyesi 50 nmol/L olmalıdır. Osteoporotik hastalarda bu seviyenin altı

replasmanı gerektirir. Yaşlanmayla birlikte D vitamininin hem endojen sentezi hem de besinlerle alım azalmaktadır. Bu nedenle düşme ve kırık riski yüksek olan frajil yaşlı hastalarda 25(OH) D vitamini seviyesi 60 nmol/L üzerinde, ideal olarak 75 nmol/L olmalıdır. ESCEO 800-1000 IU/gün D vitamini replasmanı önermektedir (41).

D vitamini seviyesi <20 ng/ml olanlarda yükleme yapılmalıdır. Yükleme olarak ilk 8 hafta boyunca haftada 1 kez 50.000 IU D vitamini verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame dozunda devam edilmelidir. Tedaviye başladıktan 3-6 hafta sonra serum düzeyi kontrol edilmelidir, eğer hedef düzeye ulaşamamışsa ek doz verilebilir. Serum seviyesi 30 ng/ml altında kalanlarda gastrointestinal emilim bozukluğu, tedavi uyumsuzluğu gibi nedenler düşünülmelidir. Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, obezlerde yükleme ve idame dozu 2-3 kat fazla olmalıdır (8 hafta 100.000 IU/hafta ardından 3000-6000 IU idame). 25(OH) D seviyesi 30 ng/ml altında olan yetişkinlerde D vitamini yüklemesine gerek yoktur, idame doz 1500-2000 IU/gün olarak verilir. D vitamini seviyesi <20 ng/ml olan kişilerde 8 haftalık 50.000 IU/hafta D3 tedavisi ile PTH seviyesinde belirgin düşme olduğu gözlenmiştir. 25(OH)D 30-40 ng/ml olan yetişkinlerde PTH seviyesinin plato çizdiği gözlenmiştir. Postmenopozal kadınlarda 25(OH)D vitamin seviyesini 20 ng/ml'den 32 ng/ml'ye çıkarma ile kalsiyum absorpsiyonunun %45'ten %65'e çıktığı görülmüştür.

NHS yetersizlik durumunda; 25-50 nmol/L düzeyinde iken depolar için 160.000 IU kolekalsiferol (4 gün günde 2 kez 20.000 IU), 0-25nmol/L düzeyinde iken bir kez 300.000 IU kolekalsiferol ve 5gün 3x20.000 IU D3 takviyesi önermektedir. İdame olarak her iki durumda da ayda bir 50.000 IU veya günde 2x800 IU önermektedir (44).

D vitamini ile kırık riski ve BMD ölçümleri arasında ilişki bulunmaktadır. 400-1000 IU/gün D vitamini alan kadın ve erkeklerde kemik rezorpsiyonunun azaldığı izlenmiştir. Fransız kadınlar üzerinde yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 800 IU/gün D vitamini ile kalsiyum takviyesi alanlarda çok daha az vertebral ve nonvertebral kırık geliştiği gözlenmiştir. 25(OH)D'nin antifraktür etkisinin en az 30 ng/ml seviyesinde başladığı saptanmıştır.

D vitamininin kırık, düşmeyi önleme üzerine yararlı etkileri bilinmektedir. 800IU/gün D vitamini replasmanının nonvertebral ve kalça kırıkları üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. 31.000 hastanın olduğu bir analizde D vitamini bazal seviyesi 60 nmol/L olanlarda, D vitamini bazal seviyesi 30 nmol/L olanlara göre %31 daha az nonvertebral kırık ile karşılaştığı bulunmuştur. 60 nmol/L ve üzeri D vitamini seviyesinin kırık oluşumunu önlemede en etkin düzey olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (37,42,43). Ancak başka bir çalışmada, tek seferde yüksek doz (500000 IU/yıl) D vitamini tedavisi alan yani serum 25OHD3 düzeyinin kronik olarak 40 ng/ml üzerinde olan hastalarda kırık riskinin arttığı gösterilmiştir (35).

Düşme riski düşük doz D vitamin replasmanı ile ve 25(OH)D seviyesi <24 ng/ml olduğunda azalmamaktadır. Düşük doz:<700 IU/gün, yüksek doz:700-1000 IU/gün'dür.

Yüksek doz D vitamin takviyesinin düşme riskini % 19 azaltmakta olduğu izlenmiştir. 200, 400, 600, 800 IU/gün D vitamini ve plasebo 5 ay boyunca verilir D vitamini replasman dozu ile düşme riski arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan randomize çift kör bir çalışmada 800 IU/gün alanlarda diğer gruplara ve plaseboya göre %72 daha düşük düşme oranı gözlenmiştir (3,41,46).

Vitamin D analogları ile digoksin, alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar, tiazid diüretikleri, verapamil, diltiazem arasında ilaç etkileşimi görülür. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, primer hiperparatiroidizm ve sarkoidoz gibi durumlarda kontrendikedir (46).

Aloia çalışması tek başına D vitamininin kemik döngüsü göstergelerine etkisi olmadığını göstermiştir (30). Kalsiyum yüklemesi PTH ve kemik döngüsü göstergelerini baskılar. Reid meta-analizinde de D vitamininin direkt kemiğe etkisi olmadığı belirtilmektedir (29).

Erişkin insanda ortalama 1 kg kalsiyum mevcuttur ve bunun %98'den fazlası kemiklerde dir. Kemikte mineral formu hidroksiapatit kristali (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) olarak bulunur. Total gereksinim kalsiyumla yapılan ilk çalışmalarda 1000 mg/gün olarak gösterilmiştir. Uzun yıllardır 1000-1500 mg/günde pek çok seferde günlük diyetdeki kalsiyum miktarına bakılmaksızın reçete edilir. IOM önerisi 1000-1200 mg/gün'dür, Avrupa önerileri biraz daha düşüktür (700-800mg/gün). Bir derlemede günlük 1000-1200 mg kalsiyuma ulaşmak için yaklaşık 500 mg takviyenin çoğu hastada yeterli olduğu belirtilmiştir. Kalsiyum sitrat, kalsiyum karbonata göre bağırsaklardan %24 daha fazla emilir (1). Süt ürünleri içermeyen bir diyetle yaklaşık 400 mg/dl kalsiyum vardır. Bir fincan sütte ise 300 mg, çok az hastanın 500-600 mg/gün takviyeye ihtiyacı vardır. Diyetle yüksek sodyum tuzu alımı, idrarla kalsiyum kaybına neden olur. Proteinle yoğun beslenenlerin kalsiyum ihtiyacı da daha fazladır. Aklorhidride ise kalsiyum sitrat daha iyi emilir (29,47,48). Mide asiditesini düşürdükleri ve dolayısıyla kalsiyum karbonatın emiliminin azalmasına neden oldukları için proton pompa inhibitörü kullananlarda da kalsiyum sitrat tercih edilmelidir.

400-700 mg/gün altında düşük kalsiyum alımı artmış kırık riski ile ilişkilendirilebilir. 700-800 mg/gün üstünde kalsiyum alımının kırık önlemede kazanç artışı birçok çalışmada gösterilememiştir. Artmış kalça kırığı riski ile bazı kalsiyum takviyelerinin kullanımı ilişkilidir. Gözlemsel çalışmalar böyleyken, kalsiyum ve vitamin D ile plasebonun karşılaştırıldığı kontrollü çalışmalarda, kafa karıştırıcı sonuçlar elde edilmiştir, Chapuy (1992) yatan hastalarda kalsiyum ve vitamin D takviyesinin kalça kırığını %43 oranında azalttığını göstermiştir. WHI da riski anlamlı azaltmadığını ama hastaların yine aldığı raporlandırmıştır Reid tek başına kalsiyumun kalça kırığı riskini arttırdığını göstermiştir (37,49).

Kalsiyumun kardiyovasküler sistem üzerine olan risklerini araştıran pek çok çalışmacı vardır. Bir meta-analizde, 4 prospektifkohort çalışma kalsiyum takviyelerinin KVH riskini arttırmadığı saptarken, 8 kontrollü çalışmanın da kal-

siyumun kombine ya da tek başına takviyelerinin kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisi olmadığı şeklinde raporlandırılmıştır. Diyetteki kalsiyumun kardiyovasküler riski arttırmadığı gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bazı araştırmacılar dozdan bağımsız olarak kalsiyumun kardiyovasküler olay ve inme riskini arttırdığını bildirmiştir. Bu durum tam cevaplanmamış bir soru olarak kalmıştır (50-52).

D vitamini ve ürolitiazis oluşumu üzerine birçok çalışma yapılmıştır ve mekanizması henüz net bir şekilde aydınlatılmamıştır. Ürolitiazis birçok sistemik hastalıkla birlikte görülebilen multifaktöriyel bir hastalıktır. Primer hiperparatiroidizm, bağırsak hastalıkları, renal tübüler asidoz gibi bazı hastalıklar kalsiyum taşlarının oluşmasına neden olur, ancak taşların çoğunda sistemik bir hastalık bulunmamaktadır ve idyopatik olarak isimlendirilmektedirler (53). 1977-2016 yıllarında yapılan 32 gözlemsel çalışmadan toplam 23228 hastanın incelendiği bir meta-analizde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında kalsiyum taşı olanların daha yüksek serum 1,25(OH)₂D₃ düzeyi ve benzer 25OHD₃ düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Dolaşımdaki 1,25(OH)₂D₃ ve 25OHD düzeyi, hiperkalsiürik taş hastalarında, normokalsiürik taş hastalarından ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Normokalsiürik taş hastalarının ve sağlıklı kontrollerin 25OHD düzeyleri benzerdir (54). Ayrıca, 24hidroksilaz enzimini kodlayan CYP24A1 geninde saptanan ve enzimde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonların insanlarda yüksek 1,25(OH)₂D düzeyi, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrolitiazise neden olduğu gösterilmiştir (55). Bir sistematik derlemede uzun süreli D vitamini replasmanının hiperkalsemi ve hiperkalsiüri riskini arttırdığı ancak nefrolitiazis riskini arttırmadığı belirtilmiştir (56) Kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu alan hastaların 7 yıl takip edildiği bir çalışmada böbrek taşı oluşumlu bir hasta için (NNH) 273 kişinin tedavisi gerekliliği belgelenmiştir (52).

D vitamini iskelet dışı hastalıklarda da faydalıdır; Kolon, prostat, pankreas, meme Ca, otoimmün hastalıklar (tip 1 DM, tip 2 DM, RA, Crohn, MS), kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar bunlardan bazılarıdır (46).

D vitamininin yağ metabolizması üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır. Endojen üretilen ve oral yolla alınan D vitamininin %12-20'si hızla yağ dokuda depolanır, ancak yağ dokudaki konsantrasyonuyla doğru orantılı olarak yavaşça kana salınır. Bu da obezlerde görülen D vitamini düşüklüğünü açıklayabilir (31). D vitamini yağ hücrelerinin membranlarında bulunan VDR aracılığıyla yağ hücresinde kalsiyum salınımını arttırmaktadır. Artan kalsiyum yağ oksidasyonunu hızlandırarak yağ yakımını artırır ve D vitamininin antiobezite etkisini bu şekilde gösterdiği düşünülmektedir (31)

İnflamatuvar hastalıklarla D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. 8 vaka-kontrol çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde 533 AS hastası ve 478 kontrol değerlendirilmiş ve serum 25OHD₃ düzeyi ile AS aktivite düzeyi arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır (57). İrlanda'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında Behçet hastalarında D vitamin düzeyinin sağlıklı bireyler-

den daha yüksek bulunmuş, ancak aktif hastalığı olanlarda D vitamini düşüklüğü saptanmıştır. Yüksek D vitamini düzeyinin hastalık aktivitesini azalttığı düşünülmüştür (58).

Kaynaklar

1. van der Velde RY, Brouwers JRBI, Geusens PP, Lems WF, van den Bergh JPW. Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice. *Food&Nutrition Research* 2014;58:21796
2. Leyssens C, Verlinden L, Verstuyf A. The future of vitamin D analogs. *Front Physiol.* 2014 Apr 3;5:122
3. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.* 2017;119-27
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
5. Kuriacosse R, Olive KE. Vitamin D insufficiency, deficiency management. *South Med J.* 2014;107(2):66-70
6. Metabolik Kemik Hastalıkları. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.* 2013;
7. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor-null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-76
8. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Guntton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* 2013;34(1):33-83
9. Wranicz J, Szostak-Węgierek D. Health outcomes of vitamin D. Part I. Characteristics and classic role. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2014;65(3):179-84
10. Pasing Y, Fenton CG, Jorde R, Paulssen RH. Changes in the human transcriptome upon vitamin D supplementation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Mar 19; [Epub ahead of print]
11. Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J Biochem.* 2000;127(5):717-22
12. Keisala T, Minasyan A, Lou YR, Zou J, Kaluuff AV, Pyykkö I, Tuohimaa P. Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;115(3-5):91-7
13. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-52
14. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Jan;62(1):147-52
15. Cosman F, de Beur S. J, LeBoff M. S, Lewiecki E. M, Tanner B., Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25(10): 2359-81
16. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, et al. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med* 2011; 124:1165
17. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J ClinEndocrinolMetab* 2011; 96:E436
18. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J ClinEndocrinolMetab* 2013; 98:E1283
19. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone MinerRes* 2008; 23:1859
20. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *EndocrRev* 2001; 22:477

21. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13:257
22. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469
23. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:394
24. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, et al. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000; 137:153
25. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics* 2004; 113:e70
26. Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001;74:206
27. Jones G, Blizzard C, Riley MD, et al. Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:824
28. Jones G, Dwyer T, Hynes KL, et al. Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. *Osteoporos Int* 2005;16:636
29. Institute of Medicine 2011, Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, Washington DC, National Academy Press.
30. Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, Mikhail M, Islam S, Yeh JK. Calcium and vitamin d supplementation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1702-9
31. Abdullah Thani N, Khairudin R, Ho JJ, Muhamad N, Ismail H. Vitamin D supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Library* 2015.
32. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2010.
33. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130
34. Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, Armstrong BK. Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Photochem Photobiol* 2013;89:208
35. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952
36. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3989
37. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367:40-9
38. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:197. Reaffirmed July 2017
39. Taylor CL, Thomas PR, Aloia JF, Millard PS, Rosen CJ. Questions About Vitamin D for Primary Care Practice: Input From an NIH Conference. *Am J Med.* 2015; 128(11):1167-70
40. Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierrtos A, Siu S et al. Evidence that VD3 increases serum 25hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-858
41. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013;29(4):305-13
42. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):691-6
43. Slomski A. IOM endorses vitamin D, calcium only for bone health, dispels deficiency claims. *JAMA.* 2011;305:453-4
44. Aspray TJ, Bowring C, Fraser C, et al. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing* 2014;43(5):592-5
45. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815
46. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30
47. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-52
48. Wang H, Bua P, Capodice J. A comparative study of calcium absorption following a single serving administration of calcium carbonate powder versus calcium citrate tablets in healthy premenopausal women. *Food Nutr Res* 2014;22:58
49. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008;19(8):1119-23
50. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4(5):199-210
51. Bolland M, Avenell A, Grey A, Reid I. (2013a) What is the appropriate MHR regulatory response to calcium's increased cardiovascular risk? *BMJ.* 2013;346:f3413
52. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24(2):567-80
53. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(9):519-33
54. Hu H, Zhang J, Lu Y, Zhang Z, Qin B, Gao H, et al. Association between Circulating Vitamin D Level and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;18:9(3)
55. Liu W, Chen M, Li M, Ma H, Tong S, Lei Y, et al. Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms and the urolithiasis risk: an updated meta-analysis based on 20 case-control studies. *Urolithiasis* 2014;42(1):45-52
56. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016;104(4):1039-51
57. Guoqi Cai, Li Wang, Dazhi Fan, Lihong Xin, Li Liu, Yanting Hu, et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2015;438:316-22
58. Adeeb F, Khan MU, Li X, Stack AG, Devlin J, Fraser AD. High Vitamin D Levels May Downregulate Inflammation in Patients with Behçet's Disease. *Int J Inflamm* 2017;2017:8608716