



D Vitamini'ne Genel Bir Bakış

Overview of Vitamin D

Esin AVŞAR¹, Demet LAZZARİ ŞAHİNER²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Özel Medikum Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Esin AVŞAR
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
E-posta: esin_avsar@yahoo.com

Geliş tarihi \ Received : 29.05.2019
Kabul tarihi \ Accepted : 17.06.2019
Elektronik yayın tarihi : 24.02.2020
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:
Cite this article as:
Avşar E, Lazzari Şahiner D.
D vitamini'ne genel bir bakış.
Akd Tıp D 2020;2:168-74.

Esin AVŞAR
ORCID ID: 0000-0002-7584-2232
Demet LAZZARİ ŞAHİNER
ORCID ID: 0000-0002-2068-947X

ÖZ

D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup güneş ışığına cevap olarak sentezlenir. Aktif form 1, 25-(OH) 2D'dir. Kemik sağlığı, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri üzerinde önemli bir rol oynar. Son epidemiyolojik çalışmalar düşük D vitamini düzeyleri ve birçok hastalık arasındaki ilişkiyi göz önüne sermiştir. Düşük D vitamini düzeyleri erişkinlerde osteomalazi, otoimmün ve bulaşıcı hastalıklar, diabetes mellitus, artmış düşme ve kırık riski, kanser, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Burada D vitamini fizyolojisi, metabolizması, eksikliği ve takviye için yeni öneriler literatürde yayınlanan yeni bulgular dikkate alınarak gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: D vitamini, Fonksiyon, Eksiklik

ABSTRACT

Vitamin D, a fat-soluble vitamin, synthesised in response to sunlight. The active form is 1, 25-(OH)2D. It plays an important role in bone health, serum calcium and phosphate levels. Recent epidemiologic studies have observed relationships between low vitamin D levels and multiple disease states. Low vitamin D levels are associated with osteomalacia in adults, autoimmune and infectious diseases, diabetes mellitus, increased risk of fall and fractures, cancer, hypertension and cardiovascular diseases. Here vitamin D physiology, metabolism, deficiency and new recommendations for supplementation are reviewed by taking into consideration new findings published in the literature.

Key Words: Vitamin D, Function, Deficiency

GİRİŞ

D Vitamini-Hormonu

Vitamin, bir organizmanın metabolizmasının düzgün çalışması için ihtiyaç duyduğu temel bir mikro besin olan organik bir moleküldür (1). D vitamini; A, E ve K vitaminleriyle beraber yağda eriyen vitaminler grubuna girmektedir. Bununla birlikte vücutta sentezlenip hedef dokuya etki etmesinden ve feedback mekanizmaları ile dolaşım sistemindeki miktarı belirlenebildiğinden dolayı hormon olarak da kabul edilmektedir (2). Ergokalsiferol (D₂) bitkisel, kolekalsiferol (D₃) ise hayvansal D vitamini'dir. Aralarında metabolik olarak herhangi bir fark bulunmamaktadır (3).

D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) kan düzeylerinin düzenlenmesinde aktif rol oynamaktadır (4). Aynı zamanda otoimmünite, alerji, kanser, Tip 1 diabetes mellitus (DM), depresyon, kardiyovasküler hastalıklar, gebelik komplikasyonları gibi birçok hastalık ile de ilişkilendirilen rolleri mevcuttur (5).

D Vitamininin Sentez Mekanizması

İnsan vücudundaki D vitamininin %90-95'i deride güneş ışınları aracılığıyla sentezlenir. Güneş ışınlarına yeterli süre maruz kalmak günlük ihtiyacımız olan D vitamini sentezini sağlar (6).

7-dehidrokolesterolün (7-DHC) insan vücudunda en yoğun olarak bulunduğu yer cilttir. Sentez için ozon tabakasından 290 ve 315 nm dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışınlarının geçip dünyaya ulaşması gereklidir. Bunlar ciltte bulunan kolesterol prekürsörü 7-dehidrokolesterolün çift bağı tarafından absorbe edilir ve B halka formu previtamin D₃ formu oluşur (7).

Vitamin D₃'ün çoğu epidermiste bulunur. Vitamin D₃ difüzyon yolu ile damar yapılarının bulunduğu dermal alana geçerek, kapiller yataktaki bir α-1 globülin olan vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak karaciğere taşınır (8, 9, 10). Sürekli güneş ışığına maruz kalan insanlarda D vitamini intoksikasyonu görülmez. Çünkü uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D₃ alternatif iki inert izomerine (lumisterol ve taşisterol) veya yeniden 7-DHC'ye dönüşebilir. Oluşan izomerlerin, kalsiyum metabolizması üzerine etkisinin çok az olduğu düşünülmektedir (8, 11, 12).

Bitkisel besinlerden alınan D₂ vitamini ve hayvansal besinlerden alınan D₃ vitamini ince bağırsaklarda emilirler. Vitamin D (D₂ veya D₃) yağ hücrelerinde depo edilebilir ve salgılanabilir. Dolaşım sistemindeki D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DBP) bağlı olarak taşınırlar. Karaciğere ulaştıktan sonraki süreç ciltte üretilen veya diyetle alınan D vitamini için aynıdır (13).

Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hidroksilaz enzimi (25-OHaz; veya sitokromP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüştürülür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu feedback mekanizması ile düzenlenir. 25(OH)D₂ vitamini vücudun tüm D vitamini düzeyi hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 20-100 ng/ml arasında değişir. Daha çok tercih edilen sağlıklı olan aralık ise 30-60 ng/mL'dir (13, 14). Kalsidiol, DBP'ye bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübül hücrelerinin mitokondrisinde bulunan 25- hidroksivitamin D-1-α hidroksilaz (1α-OHlaz veya sitokromP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)D₂] dönüşür. Kalsiyum ve fosfor regülasyonundan sorumlu D vitaminin biyolojik olarak en aktif formu olan [1,25(OH)D₂] vitaminidir. Kalsitriol olarak da adlandırılır (15, 16).

1- alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptör (VDR) geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, lenfosit, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Belirtilen dokularda aktif D vitamininin, daha çok intakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir (17, 18).

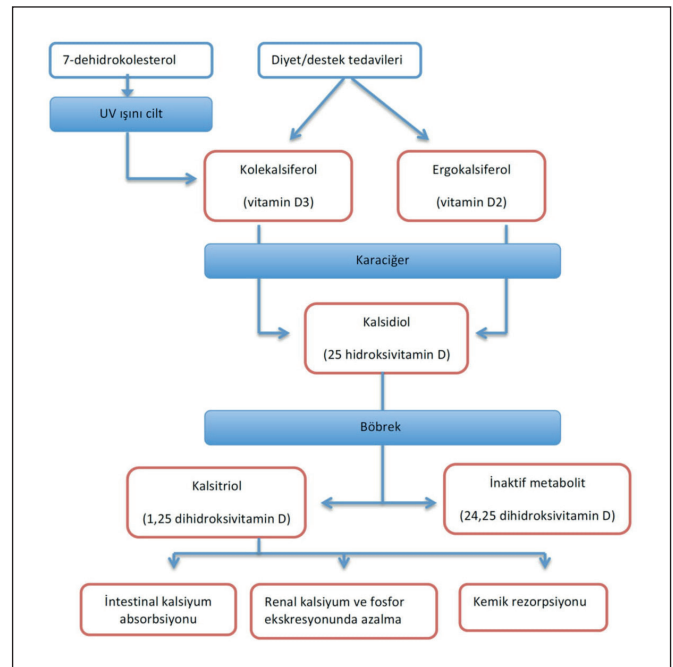
D VİTAMİNİNİN VÜCUDDAKİ ETKİLERİ

Kemik Üzerine Etkileri

Vitamin D'nin en önemli fonksiyonlarından birisi serum kalsiyum ve fosfor seviyesini metabolik ve kemik metabolizması için sağlıklı bir fizyolojik aralıkta tutmasıdır. 1,25(OH)₂D ince bağırsakta VDR ile etkileşmesi sonucunda intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi artar. 1,25(OH)₂D vitamininin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi parathormon (PTH) ile sinerjistir. 1,25(OH)₂D vitamini ve PTH stromal fibroblastlar ve osteoblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak RANK (Reseptör Activator Nucleus Factor-Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı ise matür olmayan osteoklastların üzerindeki reseptörüne bağlanarak matür osteoklast oluşumunu indükler. 1,25(OH)₂D vitamini böbreklerden kalsiyum ve fosforun emiliminin artmasını sağlar (5).

D Vitamini ve Kemik Doku Dışı Etkileri

D vitamini reseptörleri beyin, hipofiz, tiroid, meme, kalp kası, karaciğer, böbrek, deri, kolon ve ince bağırsak, prostat



Şekil 1: D vitamini oluşumu.

bezi, gonadlar, osteoblastlar, monoküler hücreler, lenfositler ve pankreas adacık hücreleri gibi pek çok dokuda bulunmaktadır (19).

Kas Güçsüzlüğü

Gözlemsel çalışmalarda düşük D vitamini seviyesinin (<10 veya <20 ng/ml) çocuklar ve yaşlı bireylerde kas güçsüzlüğüne sebep olduğu gösterilmiştir (20-24). Fakat randomize kontrollü çalışmalarda; kas güçsüzlüğünün iyileşmesi ve ideal kas fonksiyonu için optimal D vitamini dozu belirlenmemiştir. 29 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde; D vitamini genel kas kuvveti artışı üzerine etkisi düşük seviyede saptanmıştır (25).

Düşme

D vitamini düşme üzerine etkileri çelişkilidir. Vitamin düzeyi düşük kişilerde günlük yaklaşık 700-1000 U/d yapılan replasman sonrasında düşme riskinde azalma olduğunu gösteren meta analizler vardır (26-29).

İmmün Sistem

D vitamini neredeyse tüm immün sistem hücreleri üzerinde etkilidir. T ve B lenfositler, makrofajlar ve dentritik hücreler VDR eksprese ederler. VDR-D vitamini kompleksi doğal ve kazanılmış immün sisteme birçok açıdan etkilidir. Buna rağmen; D vitamini takviyesi ile üst solunum yolu enfeksiyonu riskinde azalma görülmemiştir. Gözlemsel çalışmalar; D vitamini eksikliği ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları, multipl skleroz ve Tip 1 diyabetes mellitus (DM), arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Fakat henüz bu D vitamini otoimmün hastalıkları engellediğini gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur (30-32).

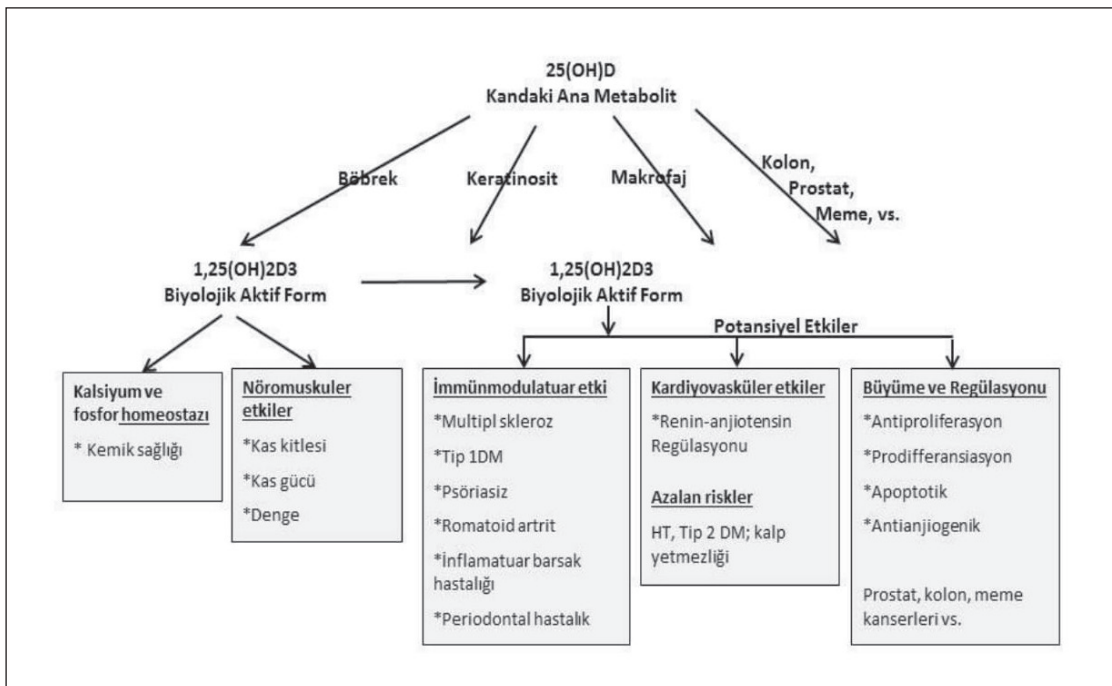
Kanser

D vitamini ile hücre proliferasyonu ve kanser ilişkisini gösteren yapılmış ve devam etmekte olan çok sayıda çalışma vardır. İn vitro olarak yapılan bir çalışmada aktif D vitamini ve metabolitlerinin hücre proliferasyonunu azalttığı ve bunu etkileyen çok sayıda genin aktivasyon ve inaktivasyonunda etkili olduğunu gösterilmiştir (33). Bir hayvan çalışmasında vitamin D reseptörünün yokluğu (VDR) meme ve ince bağırsak kanseri için predispozan etki oluşturmuştur (34). Gözlemsel çalışmalar D vitamini eksikliğini neredeyse tüm kanserler ile ilişkilendirmiştir (35, 36). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğini en çok kolon kanseri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (37). Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Prospektif çalışmaların yer aldığı bir meta-analizde post-menopozal kadınlarda D vitamini seviyesi ile kanser riski arasında ters ilişki bulunmuştur (38). Bunun yanı sıra bazı gözlemsel çalışmalarda yüksek D vitamini seviyesinin (40'ın üstü 20-30 ng/ml) daha düşük seviyeler ile karşılaştırıldığında artmış pankreas kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39, 40).

Sonuçta kanser ve D vitamini arasındaki ilişki net olmayıp çalışmalar devam etmektedir.

Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom

Tüm insan çalışmalarında düşük 25(OH)D konsantrasyonları obezite ile ilişkilendirilmiştir. 40.000'den fazla kişinin alındığı bir genetik çalışmada yüksek vücut kütle indeksi



Şekil 2: D vitamini'nin etkileri.

(BMI) 25(OH)D seviyesini düşürmektedir. Karşıt olarak düşük D vitamini seviyesinin obezite üzerine etkisi oldukça küçük olduğu gösterilmiştir (41).

21 prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde serum 25(OH)D seviyesi ile Tip 2 DM arasında ters ilişki saptanmıştır (42).

Sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise, D vitamini takviyesinin diyabet gelişimi ve kan glukoz düzeyi üzerine hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir (43).

Kardiyovasküler Sistem

Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini ile hipertansiyon ve kardiyovasküler olay arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (44). Fakat çoğu randomize kontrollü çalışma D vitamini takviyesinin kardiyovasküler sistem üzerinde olan faydasını göstermemiştir.

Nöropsikiyatrik Etki

Prenatal D vitamini eksikliğinin şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların gelişmesinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (45). Depresyon veya Alzheimer tanılı hastaların D vitamini seviyesi düşük bulunmuştur. Randomize kontrollü çalışmaların yapılarak bu ilişkinin net olarak ortaya konulması gereklidir.

Gebelik

Bazı gözlemsel çalışmalar, D vitamini seviyesi ile gebelik komplikasyonları arasında ilişkiler bulmuştur. 31 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; serum D vitamini konsantrasyonundaki düşüklük, artmış gestasyonel DM, preeklampsi ve yaşına göre küçük gestasyonel yaşlı bebekler ile ilişkilendirilmiştir (46).

D VİTAMİNİ KAYNAKLARI

D vitamininin %95 kadarını, güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenen kolekalsiferol oluşturur. Vitamin D sentezinde UV ışığa maruz kalma şekli ve süresi etkilidir. Cildin vitamin D yapmasını UV-B ışını sağlar. UV-B kısa dalga boyundadır (280-320 nm) ve güneş yamığına neden olur. Güneş kremi bu ışını engelleyebilir. UV-B ışını camı geçemez. Bu yüzden camın arkasından aldığımız güneş ışını vitamin D sentezinde etkili değildir (47).

Zenith açısı olarak bilinen güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı genişledikçe UVB fotonlarının alması gereken mesafe artar. Bunun sonucu olarak UVB ışınlarını absorbe eden ozon tabakası tüm UVB ışınlarını yeryüzüne ulaşmadan yok eder. Bu sebepler, D vitamini üretiminin niçin yükseklik, günün zamanı, mevsim gibi durumlardan etkilendiğini açıklar (48-50). Bahar ve yaz aylarında saat 10⁰⁰ ile 15⁰⁰ arasında ciltte minimal eritem oluşturacak şekilde bacaklar ve kolların 5-15 dakika güneşlendirilmesi genellikle günlük D vitamini ihtiyacını karşılar (3). Bununla birlikte somon

gibi yağlı balıklar porsiyonunda (3,5 ons) 500-1000 IU D vitamini barındırmaları nedeniyle mükemmel D vitamini kaynağıdır (48). Melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezlettiren 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder. Ciltte melanin miktarı arttıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir.

D Vitamini Düzeyi

D vitaminin yeterliliğinin en iyi göstergesi serum 25(OH)D konsantrasyonudur (51). Sağlıklı bir kemik metabolizması ve diğer sistemlerin sağlığı için uygun düzey tam olarak belirlenmemiştir.

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2018 Kılavuzuna göre; TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu serum 25(OH) vitamin D düzeyi >30 ng/ml (75 nmol/L) durumunda yeterli, vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) aralığında ise vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml (50 nmol/L) ise vitamin D eksikliği ve <10 ng/ml (25 nmol/L) durumunda da ciddi vitamin D eksikliği olarak kabul etmektedir (52).

D Vitamini Gereksinimi

Tavsiye edilen D vitamini; 1-18 yaş çocuklar ve 70 yaşına kadar olan yetişkinler için günlük 600 internasyonel ünite-IU (15 mcg)'dir. 71 yaşından sonra RDA 800 IU'dir (51). Hamile kadınlar ve emziren anneler için, tavsiye edilen günlük 600 IU'dir. Vitamin D, gıdalarla veya vitamin D takviye preparatları ile alınabilir

D Vitamini Eksikliği

Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda %90'a varan yetersizlik ve %70 civarında eksiklik olduğu gösterilmiştir (53,54). Düşük D vitamini düzeyi, eğer çocukluk çağına başlamışsa iskelet yapısında değişikliklerle seyreden "Rickets Hastalığı"na, epifizler kapanıktan sonra meydana geldiyse kas güçsüzlüğü, halsizlik, yaygın kas ve kemik ağrılarıyla seyreden "Osteomalazi"ye sebep olmaktadır (55). Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile kırık riski arasında da ilişki olduğu, 25(OH)D düzeyi düştükçe kırık riskinin arttığı saptanmıştır (56).

Güneşlenmeyen kişilerde, kistik fibrozis, Çölyak ve Crohn Hastalığı gibi malabsorbsiyonla giden durumlarda, yağda çözünen bir vitamin olduğu ve bu nedenle adipoz dokuda biriktiği için obezitede, glukokortikoidler ve antikonvülzanlar gibi D vitamininin yıkımını artıran ilaç kullananlarda, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerde sentezin azalması nedeniyle, derinin epidermis kısmında 7-DHC konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak yaşlılarda ve koyu tenli kişilerde D vitamini eksikliği görülmektedir. Bunun yanısıra sarkoidoz, tüberküloz, bazı lenfomalar

gibi granülatöz hastalıklar, hipertiroidi, bazı tümörler, hiperfosfatemi, D vitamini bağımlı rikets, otozomal dominant hipofosfatemik rikets, X-bağımlı hipofosfatemik rikets gibi genetik hastalıklar da D vitamini eksikliğine sebep olabilmektedir (52).

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemektedir. Fakat osteomalazi, raşitizm, osteoporoz hastaları, hiperparatiroidi, gebelik ve laktasyon sürecinde olanlar, düşme öyküsü olanlar, non-travmatik kırıkları olanlar, yaşlı bakım evinde yaşayanlar, günün önemli kısmını kapalı alanlarda geçirenler gibi bazı özellikli gruplarda D vitamini düzeyi ölçülmelidir (52).

Klinik Bulgular

D vitamini eksikliğindeki bulgular, eksikliğin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Hastaların çoğunda orta ve hafif derecede eksiklik söz konusu olduğu için çoğu asemptomatiktir. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalın fosfat genellikle normaldir. Hastaların yarısına yakınında serum parathormon (PTH) seviyesi yaklaşık 20 ng/dl'den az olacak şekilde artmıştır (57). Düşük D vitamini olan ve sekonder PTH yüksekliği olan hastalarda kemik kaybı artışı, düşük kemik dansitometrik ölçümler ve kırık riski söz konusudur (58, 59).

DÜŞÜK D VİTAMİN DÜZEYLERİNDE TEDAVİ

Tedavi, hastanın kişisel özelliklerine ve D vitamini seviyesine bağlıdır. Kişinin D vitamini emilimi, D vitamini karaciğer ve böbrekte aktif formuna dönüştürülme özellikleri tedavide göze alınması gereken durumlardır. Mümkünse ergokalsiferol yerine kolekalsiferol kullanılması önerilmektedir (60).

Normal emilimi olan hastalarda her 100 ünite serumda yaklaşık 0.7-1.0 ng/ml D vitamini yükselmesine yol açar (61, 62).

Ciddi yetmezliği olan bireylerde tedavi yaklaşımlarından birisi 6-8 hafta boyunca haftada bir gün olacak şekilde 50000 IU D2 veya D3 (ülkemizde D3-kolekalsiferol bulunur), tercihen oral verilmesi, takibinde günlük 800 IU replasmanı yapılmasıdır. Serum 25(OH)D seviyesi 30 ng/ml olması hedeflenmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda tedaviye 3-6 hafta daha haftalık 50.000 IU'luk dozlarla devam edilebilir. Serum hedefine ulaşıldıktan sonra hastanın yaşına uygun olarak günlük tavsiye edilen miktarda D vitamini alması gerekir (52).

Serum değeri 20-30 arasında olan hastalarda günlük alması gereken miktara ek olarak 600-800 IU D vitamini eklenmelidir. Serum D vitamin seviyesini 30 ng/ml üzerine çıkarmak için yaklaşık 1500-2000 ünite günlük verilmelidir (52).

Malabsorbsiyonu olan bireylerde günlük 10.000-50.000 IU D vitamini ihtiyacı söz konusu olabilir (63).

D vitamini seviyesi 88 ng/ml üzerine çıktığında hiperkalsiüri görülmektedir. Günlük önerilen en fazla replasman dozu 4000 IU'dur (64).

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfakalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini (kalsitriol) kullanılmalıdır. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir. Serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir (62).

D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş: 1000 mg/ gün, >70 yaş: 1200 mg/gün) (61, 62).

KAYNAKLAR

- Asensi-Fabado MA, Munné-Bosch S. Vitamins in plants: Occurrence, biosynthesis and antioxidant function. *Trends Plant Sci* 2010; 15(10):582-92.
- Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88(2):296-307.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-81.
- Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31(1):48-54.
- Hosseini-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(7):720-55.
- Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, McDonnell SL, Pittaway M, Seaton P, Wagner CL, Wunsch A. Sunlight and vitamin D: Necessary for public health. *J Am Coll Nutr* 2015; 34(4):359-65.
- MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* 1982; 216(4549):1001-3.
- Arık, S. Hashimoto tiroiditinde 25 hidroksi D vitamini ve paratiroid hormon düzeyi (Uzmanlık Tezi). Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
- Tian XQ, Chen TAIC, Shao Q. D vitamin. Characterization of the translocation into the circulation. *Endocrinology* 1994; 135(2):655-61.
- Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin-D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 1993; 91(6):2552-5.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: Skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211(4482):590-3.

12. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3): 353-73.
13. Holick MF. Vitamin D: A D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66(2):182-94.
14. Kötek, A. Radyoterapiye bağlı epifiz hasarının önlenmesinde vitamin D3'ün olası etkisinin araştırılması (Uzmanlık Tezi), 2012.
15. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease 1 - 4. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678-88.
16. Boyraz, İ. Oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda 25 (OH) vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi), 2015.
17. Vogt C, Berg R, Randolph P, Legler JM, Hughes C, Lab G, Crow F, Preston C, Opitz J. Target cells for 1,25-dihydro vitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science* 1979; 20:1188-90.
18. Özkan B, Döneray HD. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54(2): 99-119.
19. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371(1-2):1-12.
20. Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke JP, Visser M, Deeg DJH, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6):2058-65.
21. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (Sarcopenia): The longitudinal aging study amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5766-72.
22. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(12):1463-70.
23. Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons. *Am J Clin Nutr* 2004; 2:752-8.
24. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen EF. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(6):419-24.
25. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin d on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11):4336-45.
26. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkhatib A, Fatourehchi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):2997-3006.
27. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: A meta-analysis. *QJM* 2007; 100(4):185-92.
28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Zee RY, Wong JB. Effect of vitamin D on falls. *J Am Med Assoc* 2004; 291(16):1999-2006.
29. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12(12): CD005465.
30. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296:2832.
31. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60:1624.
32. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, et al. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:2708.
33. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6):726-76.
34. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: Insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1721-4.
35. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16(2):83-95.
36. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, Giovannucci EL. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(9):1502-9.
37. Topolcan O, Fuchsova R, Svobodova S, Kucera R, Vrzalova J, Narsanska A, Treskova I, et al. Vitamin D and Cancer. *Tumor Biol* 2012; 33:61.
38. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding E. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: Dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92(3):123-31.
39. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006; 66(20):10219-9.

40. Helzlsouer KJ, Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172(1):4-9.
41. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z. et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10(2):e1001383.
42. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36(5):1422-8.
43. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH. *Annals of Internal Medicine Review Systematic Review: Vitamin D and Cardiometabolic Outcomes.* *Ann Intern Med* 2010; 152(5):307-14.
44. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348:g2035.
45. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders?. *Med Hypotheses* 2001; 56(3):367-71.
46. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346:f1169.
47. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 2000; 39:57-106.
48. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460(2):213-7.
49. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(2):373-8.
50. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79(3):362-71.
51. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
52. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - 2018. 2018.
53. Cigerli O, Parıldar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr* 2013; 16(7):1306-13.
54. Hekimsoy Z, Dinc G, Kafesciler S, Onur E, Guvenc Y, Pala T, Guclu F, Ozmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010; 10(1):782.
55. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it?. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2):301-17.
56. Cauley JA, LaCroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149(4):242-50.
57. 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(11):3989-95.
58. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(1):41-6.
59. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, Hoffman AR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3):545-53.
60. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D 2 and vitamin D 3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:1357-64.
61. Gallagher JC, Sai A, Ii TT, Smith L. Original research women. *Ann Intern Med* 2012; 156:425-37.
62. Heaney RP. Symposium: Optimizing Vitamin D Intake for Populations with Special Needs: Barriers to Effective Food Fortification and Supplementation Barriers to Optimizing Vitamin D 3 Intake for the Elderly 1. *J Nutr* 2006; 136(4):1126-9.
63. Group WCC, Joshi D, Center JR, Eisman JA. Vitamin D deficiency in adults 2010; 33:1-7.
64. Maclaughlin J, Holick MF. Aging Decreases the capacity of human-skin to produce vitamin-D3. *J Clin Invest* 1985; 76(4):1536-8.