

**D vitamini ile Vitamin B12, Metilmelonik Asid, Homosistein ve Ferritin Düzeyleri Arasındaki İlişki****Correlation Between Vitamin D and Ferritin, Vitamin B12, Homocysteine, and Methylmalonic acid**

Recep ALANLI(1), Mustafa Kemal KILIÇ(1), Mehmet ŞENES(2)

ÖZET

AMAÇ: D vitamini ile diğer vitamin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada D vitamini ile folat, ferritin, B12 vitamini, homosistein ve metilmalonik asit (MMA) düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kasım 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğine başvuran 189 hastanın (18-65 yaş) laboratuvar sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. On sekiz yaş altı ve 65 yaş üstü, son 3 ay içinde D vitamini, B12 vitamini ve demir replasman öyküsü olan, kanser, akut enfeksiyon, gebelik, böbrek veya karaciğer hastalığı, çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon veya inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR: D vitamini ile hemoglobin ve ferritin arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,219$ $p=0,003$ ve $r=0,262$ $p<0,001$). Daha yüksek D vitamini çeyrekliklerinde yer alan hastaların hemoglobin ve ferritin düzeyleri, daha düşük çeyreklik dilimlere kıyasla daha yüksekti. D vitamini ile MMA seviyelerinin ilişkili olduğu belirlendi (OR= 4,576 %95 GA=1,506-13,903 $p=0,007$). D vitamini ile homosistein, folat ve B12 vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Serum MMA düzeylerinin doku düzeyinde B12 eksikliğini göstermede serum B12 ölçümünden daha duyarlı bir yöntem olduğu ve bu nedenle B12 vitamini seviyeleri normal bulunmuş olsa bile yüksek MMA düzeyleri saptanan hastalarda fonksiyonel vitamin B12 eksikliği düşünülmesi gerektiği ve vitamin D desteğinin verilmesinin uygun olabileceği düşünüldü. Vitamin D replasmanının fonksiyonel B12 eksikliğine etkisinin inceleyecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Ferritin, homosistein, metilmalonik asit, vitamin B12, vitamin D

ABSTRACT

AIM: It is not well-known whether there is an association between vitamin D and other vitamin levels. In this study, potential interrelations between vitamin D and folic acid, ferritin, vitamin B12, homocysteine, and methylmalonic acid levels were examined.

MATERIAL AND METHOD: Laboratory results of 189 adult patients (18-65 years old) who admitted to Internal Medicine Outpatient Clinic of the hospital between November 2022 to April 2023 were retrospectively retrieved from hospital registry. Participants younger than 18 and older than 65 years old, with a history of vitamin D replacement within 3 months, diagnosed with cancer, acute infection, pregnancy, renal or hepatic disease, malabsorption like Celiac or inflammatory bowel disease were excluded.

RESULTS: There was a positive correlation between vitamin D and both hemoglobin and ferritin ($r=0.219$ $p=0.003$ and $r=0.262$ $p<0.001$ respectively). Patients in the higher vitamin D quartiles had higher hemoglobin and ferritin levels compared to lesser quartiles. Vitamin D and MMA were found to be associated (OR= 4.576 %95 CI=1.506-13.903 $p=0.007$). There were no association between vitamin D and homocysteine, folate, and vitamin B12 levels respectively.

CONCLUSION: Serum MMA is a more sensitive method than serum B12 measurement to reflect tissue level B12 deficiency, thus if the patient has elevated MMA levels but normal vitamin B12 levels, vitamin D supplementation might be beneficial to treat functional vitamin B12 deficiency. Prospective randomised controlled trials are required to reveal the effect of vitamin D replacement on functional B12 deficiency.

Keywords: Ferritin, homocysteine, methylmalonic acid, vitamin B12, vitamin D

(1)Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
(2)Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM, Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Mayıs 2024 / May 2024**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:**

Recep ALANLI
Adres: Şehit Mustafa Doğan Caddesi, Yıldızevler Mahallesi, Vadi Panorama Evleri B blok
no:34 Çankaya/Ankara
Telefon: +90 506 688 5007
E- posta: recepalanli@gmail.com
ORCID: 0000 0003 4663 1898

Makale kabul tarihi / Accepted: Mart 2025 / March 2025**Yazar bilgileri:**

Mustafa Kemal KILIÇ: mustafakemalkilic@mynet.com, ORCID: 0000 0001 7101 0503
Mehmet ŞENES: senesmehmet@yahoo.com, ORCID: 0000 0002 7924 5478

GİRİŞ

Vitamin B12, folik asit, ferritin ve D vitamini oldukça önemli vitaminlerdir. Vitamin B12 ve folik asit; hücre çoğalması ve diferansiyasyonu, enerji ve lipid metabolizması, protein ve DNA sentezinde görev almaktadırlar.(1) Vitamin D ise, kas ve iskelet sistemi dışında da önemli görevleri olan bir vitamindir. Birçok dokuda D vitamini reseptörü bulunmaktadır. Vitamin D, hücre içine yerleşik reseptörleri aracılığıyla hedef genleri uyarak etki göstermektedir. D vitamininin binden fazla gene etki ettiği gösterilmiştir.(2) Bu reseptörlerin fonksiyonları anlaşıldıkça, D vitamininin çok iyi bilinen kemik ve kalsiyum metabolizmasındaki görevleri dışında farklı dokularda henüz bilinmeyen etkileri saptanacaktır.(3)

D vitamini ile folik asit, ferritin ve B12 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. D vitamini ile folik asit ve vitamin B12 düzeyleri arasında ilişki olduğu ve D vitamini eksikliğinin vitamin B12 ve folik asit emiliminde bozulmaya neden olabileceği bildirilmiştir. (4) Ancak D vitamini ile folik asit düzeyi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.5,6 D vitamini eksikliğinin ferritin düşüklüğü ve anemi ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.7,8

Hem homosistein hem de metilmalonik asit, B12 ve folik asit eksikliğini göstermede bu vitaminlerin doğrudan serum düzeylerinin ölçümüne kıyasla daha hassas parametrelerdir.(9) Yapılan çoğu çalışmada D vitamini ile ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin ilişkisine bakılmış olup, D vitamini ile metilmalonik asit ve homosistein ilişkisini gösteren çok az çalışma vardır. Kore'de yapılmış bir çalışmada D vitamini ile homosistein düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.(10) Başka bir çalışmada ise D vitamini düzeyi 21 ng/ml'nin altındaki düzeylerde homosisteinle ters ilişkili saptanmışken, bu düzeyin üstünde homosisteinle ilişkisi bulunmuştur.(11) D vitamini düzeyiyle metilmalonik asit düzeyi arasındaki ilişki ise açıklığa kavuşturulamamıştır.

Yapılan bu çalışmada; D vitamini ile folik asit, ferritin, B12, homosistein ve metilmalonik asit düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara'daki üçüncü basamak bir hastanenin iç hastalıkları kliniğinde, Kasım 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında başvuran 189 hastayla retrospektif olarak yapıldı. İç hastalıkları kliniğine; halsizlik, yorgunluk, kas ve sırt ağrısı gibi vitamin eksikliğini düşündüren şikayetlerle başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. On sekiz yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olanlar, en az üç ay öncesinde D vitamini, B12 vitamini ve demir tedavisi alanlar, malignite, aktif enfeksiyon, gebelik, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarla çölyak ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi emilim bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunca 27.4.2023 tarih ve E-23-1281 karar numarası ile bu çalışmaya onay verilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, ferritin, vitamin B12, D vitamini, folik asit, hemogram, laktat dehidrogenaz (LDH), homosistein, metilmalonik asit (MMA), bilirubin değerleri kayıt altına alındı. Hemogram parametreleri Sysmex XN-300 Analyzer (ABD) cihazı ile ölçüldü. Metilmalonik asit; Shimadzu LCMS--8040 cihazı (Japonya) ile sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi yöntemiyle ölçüldü. Homosistein, Shimadzu LC-2050C cihazı (Japonya) ile yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile ölçüldü. Diğer parametreler Roche Hitachi Cobas 8000 Analyzer (İsviçre) ile ölçüldü. D vitamin değeri 20µg/L'den, vitamin B 12 191ng/L'den, ferritin 13µg/L'den ve folik asit 3,1µg/L'den düşük ise eksiklik olduğu kabul edildi. Hemogloblin değeri erkeklerde 13,5g/dl'den ve kadınlarda 12,5g/dL'den düşük ise anemi kabul edildi. LDH değerinin 223 U/L'den, total bilirubin 1.2 mg/dL direkt bilirubin 0.3mg/dL MMA 0,4Umol/l'den, homosistein 30µmol/L'den fazla ise yüksek olarak kabul edildi. Ayrıca B12 ve folik asit değeri normal ancak homosistein veya metilmalonik asit düzeyi yüksek olan hastalar (fonksiyonel eksik) da ayrı bir grup olarak değerlendirilerek karşılaştırma yapıldı.(12)

İstatistiksel değerlendirme SPSS Statistics for Windows, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler

için ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanıldı. D vitamini düzeyleri çeyreklik dilimlere ayrıldı. D vitamini grupları arasında sürekli değişkenlerin ortanca değerleri arasında fark olup olmadığını saptamak için Jonckheere-Terpstra testi kullanıldı. B12 ve folik asit seviyesi yeterli olan ve olmayan gruplar arasında sürekli değişkenlerin ortanca değerleri arasında fark olup olmadığını saptamak için Jonckheere-Terpstra testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon yöntemi kullanıldı. Tek değişkenli analizde p değeri %20'ten küçük olan değişkenler alınarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu modeli oluştururken geriye doğru lojistik regresyon yöntemi kullanıldı. Her bağımsız değişken için rölatif risk oranı ve %95 güven aralığı hesaplandı. Çalışmada p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 189 katılımcının yaş ortalaması 34,88±0,76, yaş ortancası 34 (18-62) idi. Katılımcıların 55 (%29,1)'i erkek, 134 (%70,9)'ü kadındı. Katılımcıların değerlendirilen parametrelerin ortanca değerleri tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Katılımcıların Parametrelerin ortanca ve minimum maksimum değerleri

Parametre	Ortanca (Min-Max)
D vitamini (ng/ml)	17,1 (5,1-53)
B12 vitamini (ng/L)	317 (100-918)
Ferritin (µg/ml)	32,1 (1,6-300)
Folik asit (µg/ml)	6,6 (2-20)
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	199 (99-387)
Ortalama Eritrosit Hacmi (fL)	86,7 (55-107)
Total Bilirubin (mg/dL)	0,4 (0,1-2)
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1-0,6)
Homosistein (µmol/L)	10,8 (4-39)
Metilmalonik asit (Umol/l)	0,22 (0,05-2,4)
Hemoglobin (g/dL)	13,6 (5,8-19)

Katılımcıların %32,8'inde D vitamini, %7,4'ünde B12, %26,5'inde ferritin ve %5,3'sinde folik asit eksikliği saptandı. En sık D vitamini eksikliği saptandı. Ayrıca katılımcıların %27,5'inde LDH, %24,9'unda MMA ve %5,3'ünde homosistein yüksekliği saptandı. Katılımcıların %21,8'inde anemi saptandı. Parametrelerin, D vitamini çeyreklik dilimlerine göre kıyasladığımızda, sadece ferritin ve hemoglobin değerinin anlamlı olduğu saptandı.

Tablo 2. D vitamini çeyreklik dilimlerine göre parametrelerin kıyaslanması

Parametre	D vitamini <12,55 ng/ml (n=47)	D vitamini 12,55-17,1 ng/ml (n=46)	D vitamini 17,1-21,8 ng/ml (n=48)	D vitamini >21,8 ng/ml (n=48)	P değeri
Yaş	33 (18-52)	33 (18-59)	33 (19-59)	36 (18-62)	0,185
B12 vitamini (ng/L)	313 (100-697)	325,5 (114-700)	299,5 (152-918)	329 (155-704)	0,15
Ferritin (µg/ml)	18,3 (2,4-140)	27,7 (1,7-200)	38,4 (2,5-300)	43,2 (1,6-300)	0,001
Folik asit (µg/ml)	6,65 (2-13)	6,45 (2-13)	7,1 (2-20)	6,6 (3-20)	0,798
LDH (U/L)	202 (131-296)	206 (99-297)	197,5 (134-307)	181 (128-327)	0,216
MCV (fL)	86,4 (59-107)	86,5 (57-96,7)	86,05 (62-96,7)	87,15 (55-95)	0,844
Total Bilirubin (mg/dL)	0,4 (0,1-1,6)	0,4 (0,1-1,5)	0,45 (0,2-1)	0,4 (0,2-2)	0,555
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,6)	0,264
Homosistein (µmol/L)	11,2 (5,5-39)	10,65 (4,9-22)	11,15 (5,8-39)	11,5 (4-28)	0,991
MMA (Umol/l)	0,32 (0,08-2,4)	0,2 (0,05-0,63)	0,2 (0,1-2,4)	0,23 (0,07-0,71)	0,104
Hemoglobin (g/dL)	12,9 (6,7-18)	13,6 (5,8-19)	13,83 (8,6-18)	14 (6,5-17)	0,007

MCV=Mean corpuscular volume, LDH=Laktat dehidrogenaz, MMA=Metilmalonik asit

Buna göre D vitamini düzeyi arttıkça, hemoglobin ve ferritin değeri de artmaktadır.

Hastalar B12 düzeylerine göre eksik (n=14), fonksiyonel eksik (B12 normal ancak MMA veya homosistein yüksek, n=56) ve normal (B12 ve diğer parametreler normal, n=119) olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında D vitamini ve ferritin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,087 ve p=0,671).

Hastalar folik asit düzeyleri eksik (n=6), fonksiyonel eksik (folik asit normal ancak homosistein yüksek (n=64) ve normal (folik asit ve diğer parametreler normal (n=119) olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında D vitamini ve ferritin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,152 ve p=0,946).

Parametreler normal dağılıma uymadığı için aralarındaki ilişki için Spearman korelasyonu hesaplandı. D vitamini ile hemoglobin ve ferritin değeri arasında korelasyon saptandı. (sırasıyla r=0,219 p=0,003 ve r=0,262 p<0,001). Ancak D vitamini düzeyi ile sırasıyla B12, folik asit, MMA ve homosistein arasında korelasyon saptanmadı (r=0,125 p=0,088; r=0,009 p=0,904; r=-0,133 p=0,068 ve r=0,066 p=0,364).

Vitamin D düzeyi ile bağımsız ilişkili saptanan parametrelerle çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

Tablo 3. D vitamini ile ilişkili parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi

Parametre	Odds Ratio (%95 GA)	P Değeri
Hemoglobin	0,814 (0,697-0,951)	0,010
Metilmelonik Asid	4,576 (1,506-13,903)	0,007

Buna göre; MMA düzeyindeki 1 birim artış D vitamini eksikliği görülme olasılığını 4,5 kat artışa ve hemoglobin düzeyindeki 1 birim artış D vitamini eksikliği görülme olasılığında 0,8 kat azalışa neden olmaktadır.

TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada D vitamini düzeyi ile hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. D vitamini çeyreklik dilimleri arttıkça hemoglobin ve ferritin değerleri artmaktadır. Ayrıca D vitamini ile MMA (vitamin B12 değil) seviyeleri arasında ters ilişki

olduğu saptandı. D vitamini ile homosistein, folik asit ve vitamin B12 düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

D vitamini birkaç yolla demir metabolizmasında rol oynamaktadır. Öncelikle D vitamininin eritropoezde önemli bir rolü olduğu ve D vitamini tedavisinin anemi tedavisinde katkı sağladığı gösterilmiştir. (13) Ayrıca, vitamin D reseptörlerinin kemik iliğinde plazmadan 100 kat fazla miktarda bulunmaktadır. (14) D vitaminin bir diğer etkisinin hepsidin düzeyini baskılayarak hemoglobin düzeyini artırması olduğu gösterilmiştir. (15) Bunlara ek olarak D vitamini proinflatuvar sitokin düzeyine etki ederek, demir metabolizmasında görev almaktadır. (15,16) Hipotiroidi tanılı 500 hastayla yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği ile demir eksikliğinin birlikte görüldüğü saptandı. (17) Gebelik sırasında D vitamini eksikliğinin anemi gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. (18) Başka bir çalışma D vitamini eksikliğinin anemi gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. (19) Yapılan bu çalışmada yukarıdaki çalışmalarla benzer şekilde vitamin D düzeyi arttıkça, hemoglobin ve ferritin düzeylerinin arttığı gösterildi.

Çocuklarda yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği ile vitamin B12 eksikliği arasında ilişki olduğu saptandı. (20) USA'da yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyi ile vitamin B12 arasında ilişki olduğu bildirildi. (21) D vitamini eksikliğinde mide mukozasında hasar geliştiği ve bu nedenle de vitamin B12'nin emilmesinde azalma olduğu ve bu yüzden vitamin D ve vitamin B 12 eksikliğinin birlikte görüldüğü iddia edilmektedir. (22) Başka bir açıklamada da D vitamini eksikliğinin, kalsiyum düzeyine etki ederek terminal ileumdan vitamin B12 emilim oranının azaltmasıdır. (4) Ayrıca D vitamini eksikliğinin; gastrik asit ve intrinsek faktör üretiminde azalma ve aşırı bakteriyel çoğalmaya yol açarak da vitamin B12 emilimini bozduğu düşünülmektedir. (3) Ancak yapılan bu çalışmada D vitamini düzeyi ile vitamin B12 düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Bu durum serumda vitamin B12 ölçülmesinin, hücre içi vitamin düzeylerini tam olarak yansıtmamasıyla ilişkili olabilir. Serum vitamin B12 testi ile serumdaki total B12 düzeyi ölçülmekte olup, B12'nin aktif ve inaktif olan tüm formları hesaplanmaktadır. (23) Serum B12 düzeyi normal ancak MMA yüksekliği olan durumlara fonksiyonel B12 eksikliği olarak isimlendirilmektedir. (12) Yapılan bu çalışmada da fonksiyonel B12 eksikliği olanlar saptanmış olup, bu grup ile diğer gruplar arasında D vitamini düzeyi arasında fark saptanmamıştır.

MMA değeri, vitamin B12 eksikliğinde artmaktadır. MMA'nın vitamin B12 eksikliğinin tanısında kullanılması kılavuzlarla önerilmektedir. (24) Klinik şüphe olan durumlarda B12 düzeyleri normal iken tanı için MMA testinin kullanılması önerilmektedir. (25) Ayrıca vitamin B12 eksikliğini saptamada en iyi testin MMA olduğu da iddia edilmektedir. (23) Bir çalışmada MMA düzeyi kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuşken, serum B12 düzeyi ise ilişkisiz bulunmuştur. (26) Başka bir çalışmada ise Alzheimer hastalarındaki amiloid ve tau protein gibi belirteçlerle MMA seviyesi arasında ilişki saptanmışken bu ilişki serum B12 düzeyi ile saptanmamıştır. (27) Yapılan bu çalışmada benzer şekilde D vitamini eksikliği ile MMA düzeyi arasında ilişki saptanmışken, D vitamini ile vitamin B12 düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Bu durum, MMA testinin serum B12 testine göre daha hassas olması ile açıklanabilir.

Yapılan bu çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmıştır. Ayrıca katılımcıların beslenmelerindeki kalsiyum ve vitamin değerleri hesaba katılmamıştır. Çalışmadaki kesitsel desen nedeniyle D vitamini replasmanına diğer parametrelerin zaman içerisinde verdiği yanıt değerlendirilememiştir.

SONUÇ

Yapılan bu çalışmada D vitamini düzeyi ile hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında pozitif, MMA arasında ise negatif bir ilişki saptandı. Vitamin B12 ile D vitamini ilişki saptanmamasının, MMA testinin B12 düzeyini daha iyi yansıtmamasına bağlı olduğunu düşünüldü. Bu yüzden, serum vitamin B12 düzeyi normal bile olsa doku düzeyinde eksiklik olabileceğinin akla gelmelidir. Özellikle vitamin B12 eksikliği düşündürten yakınmaları olan ama B12 seviyeleri normal bulunan hastalarda serum MMA seviyelerinin tespitinin önemli olduğu ve MMA seviyelerinin yüksek saptanan hastalarda da vitamin D replasmanının hastanın yakınmalarının azaltılmasına yardımcı olabileceği düşünüldü. D vitamini ile MMA ve vitamin B12 arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma olduğu için çalışmanın bu yönüyle literatüre katkı sağlayabileceği ve bu konuyu değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Yazar Katkıları

Çalışma konsepti ve tasarımı: RA, MKK

Veri toplama: RA, MKK, MŞ

Veri Analizi: RA, MKK, MŞ

Makale yazımı: RA, MKK

Makalenin düzenleme: RA, MKK, MŞ

KAYNAKLAR

1. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-89.
2. Carlberg C. Vitamin D: A Micronutrient Regulating Genes. *Curr Pharm Des*. 2019;25(15):1740-46. doi: 10.2174/1381612825666190705193227.
3. Konuksever D, Yücel Karakaya SP. Evaluation of correlation between vitamin D with vitamin B12 and folate in children. *Nutrition*. 2022;99-100:111683. doi: 10.1016/j.nut.2022.111683
4. Rahman A, Al-Taiar A, Shaban L, Al-Sabah R, Mojiminiyi O. Plasma 25-hydroxyvitamin D is positively associated with folate and vitamin B12 levels in adolescents. *Nutr Res*. 2020;79:87-99. doi: 10.1016/j.nutres.2020.06.003.
5. Brandsch C, Zibolka J, Frommhagen M, Lehmann U, Dierkes J, Kühne H, et al. Vitamin D is not linked to folate status and mRNA expression of intestinal proton-coupled folate transporter. *Eur J Nutr*. 2014;53(4):1115-22. doi: 10.1007/s00394-013-0614-7.
6. Kullak-Ublick GA, Gubler C, Spanaus K, Ismail MG, Claro da Silva T, Jetter A. No major effects of vitamin D3 (1,25 dihydroxyvitamin D3) on absorption and pharmacokinetics of folic acid and fexofenadine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):797-805. doi: 10.1007/s00228-016-2050-0.
7. Nur-Eke R, Özen M. The Relationship between Vitamin D Levels and Iron Deficiency and Anemia in Adults Applied for Periodic Medical Examination. *Clin Lab*. 2020;66(6). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190918.
8. Monlezun DJ, Camargo CA Jr, Mullen JT, Quraishi SA. Vitamin D Status and the Risk of Anemia in Community-Dwelling Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e1799. doi: 10.1097/MD.0000000000001799.
9. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem*. 2000;46(8 Pt 2):1277-83.
10. Lee YA, Kang SG, Song SW, Kim SH. Association between Homocysteine and Vitamin D Levels in Asymptomatic Korean Adults. *Nutrients*. 2024;16(8):1155. doi: 10.3390/nu16081155.
11. Amer M, Qayyum R. The relationship between 25-hydroxyvitamin D and homocysteine in asymptomatic adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):633-8. doi: 10.1210/jc.2013-3262
12. Solomon LR. Functional cobalamin (vitamin B12) deficiency: role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(6):687-92. doi: 10.1038/ejcn.2014.272.
13. Lac PT, Choi K, Liu IA, Meguerditchian S, Rasgon SA, Sim JJ. The effects of changing vitamin D levels on anemia in chronic kidney disease patients: a retrospective cohort review. *Clin Nephrol*. 2010;74(1):25-32. doi: 10.5414/cnp74025.
14. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006;147(12):5542-8. doi: 10.1210/en.2006-0946.
15. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Zavala K, et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):564-72. doi: 10.1681/ASN.2013040355.
16. Zughaier SM, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(1):19-25. doi: 10.1016/j.jcte.2014.01.003.
17. Shimmi SC, Eldosouky HF, Hossain Parash MT, Wan Saudi WS. Probability of Concurrent Deficiency of Vitamin D and Iron in Hypothyroidism: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023;15(4):e37152. doi: 10.7759/cureus.37152.
18. Hitesh T, Khatuja R, Agrawal P, Dhamnetiya D, Jha RP, Renjhen P. Unlocking the mystery of the role of Vitamin D in iron deficiency anemia in antenatal women: a case control study in a tertiary care hospital in New Delhi. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):749. doi: 10.1186/s12884-023-06047-w.
19. Liu T, Zhong S, Liu L, Liu S, Li X, Zhou T, et al. Vitamin D deficiency and the risk of anemia: a meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015;37(6):929-34. doi: 10.3109/0886022X.2015.1052979.
20. Karabayir N, Teber BG, Dursun HK, Pehlivan LS. Is There An Association Between Vitamin B12 Level and Vitamin D Status in Children? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(3):e677-e681. doi: 10.1097/MPH.0000000000002329.
21. Plant AS, Tisman G. Frequency of combined deficiencies of vitamin D and holotranscobalamin in cancer patients. *Nutr Cancer*. 2006;56(2):143-8. doi: 10.1207/s15327914nc5602_4.
22. Singh K, Gandhi S, Batool R. A Case-Control Study of the Association between Vitamin D Levels and Gastric Incomplete Intestinal Metaplasia. *Nutrients*. 2018;10(5):629. doi: 10.3390/nu10050629.
23. Delgado JA, Pastor García MI, Márquez Jiménez N, Costa Petit G, Regis Perelló A, Robles J, et al. Functional vitamin B12 deficiency: Improving methylmalonic acid reference intervals in urine. *Clin Chim Acta*. 2023;544:117334. doi: 10.1016/j.cca.2023.117334.
24. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513. doi: 10.1111/bjh.12959.
25. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol*. 1990;34(2):99-107. doi: 10.1002/ajh.2830340205
26. Guo J, Liu X, Wang Z, Lu R, Liu Y, Zhang Y, et al. Methylmalonic acid, vitamin B12, and mortality risk in patients with preexisting coronary heart disease: a prospective cohort study. *Nutr J*. 2023;22(1):63. doi: 10.1186/s12937-023-00900-6.
27. Hooshmand B, Appold F, Fissler P, Perneczky R, Otto M, Tumani H, et al. Markers of Vitamin B12 Status in Relation to Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease and Cognitive Performance. *Ann Neurol*. 2023;94(2):223-231. doi: 10.1002/ana.26673.