

D VİTAMİNİ

VİTAMİN D

Tijen ACARKAN, MD^{1, 2, 3 *}

¹Özel Muayenehane / Private Practice; İstanbul - Turkey

²Bilimsel Nöralterapi ve Regülasyon Derneği, İstanbul - Turkey

³International Federation Medical Associations of Neurotherapy, Meiringen - Switzerland

Özet

D vitamini, kemik yapımı, kalsiyum ve fosforun sindirim yollarında emilimi, kullanımı ve dengesi, kalsiyumun aktif taşınması, kalsiyum-bağlayıcı proteinlerin oluşumu ve çocuklarda özellikle büyüme için gerekli bir vitamindir. D vitamini, vücuda bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinler yoluyla provitamin olarak alınır, güneş ışınlarının etkisiyle deride ve vücutta sentez edilir.

Anahtar Sözcükler: Kalsiyum, D vitamini, kalsitriol, kalsidiol, disbiyozis, hastalıklar, D vitamini eksikliği, UV, provitamin, VDR, kemik, hidroksilasyon.

Abstract

Vitamin D is essential vitamin for normal bone development and maintenance, absorption, metabolism and balance of calcium and phosphorus at digestive tract, active transport of calcium, producing of calcium binding protein and especially on for growing children. Vitamin D taken to body as herbal and animal sources as provitamin, synthesized in the skin upon exposure to sunlight and is then metabolized in the liver and kidney to the metabolically active form.

Key words: Calcium, Vitamin D, Calcitriol, calcidiol, dysbiosis, diseases, Vitamin D deficiency, UV, provitamin, VDR, bone, hydroxylation.

21. yüzyılda, ilerleyen tüm sağlık teknolojisi ve beslenme sayısına rağmen D vitamini yetersizliği sessiz bir salgın şeklinde yayılmaktadır. Yakın zamana kadar sanılan aksine D vitamini yetersizliği sadece kemik hastalığına değil, kanser, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, romatizmal hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kalp hastalıkları gibi çok sayıda sistemik hastalığa yol açabilmektedir.

D vitamininin bilinen 5 formu vardır: D1 (lumisterollü ergokalsiferol), D2 (ergosteroolü ergokalsiferol), D3 (kolekalsiferol), D4 (22 dihidrokalsiferol) ve D5 (sitokalsiferol). Bunların arasından D2 ve D3 vitaminleri 1930'lu yıllarda bulunmuştur (1).

VİTAMİN D METABOLİZMASI

Vitamin D'nin biyolojik inaktif prekürsörleri olan kolekalsiferol ve ergokalsiferol, karaciğer ve böbrekte aktif formlarına dönüşürler. Gerek besinler ile alınan ya da UVB etkisi ile epidermiste sentezlenen her iki form D vitamini, dolaşıma

geçtikten sonra, vitamin D bağlayıcı proteinler aracılığı ile karaciğere taşınır. Vitamin D hepatositlerde, 25 hidroksivitamin D (kalsidiol) formuna hidroksillenir. Bol güneşlenme veya besin kaynaklı vitamin D alındığında serum 25 hidroksivitamin D (kalsidiol) seviyesi yükselir. 25 hidroksivitamin D (kalsidiol), dolaşımda bulunan vitamin D'yi en iyi şekilde yansıtır. Böbrekte, 25 hidroksivitamin D 1 alfa hidroksilaz enzimi ile ikinci büyük hidroksilasyon reaksiyonu gerçekleşir ve 25 hidroksivitamin D'yi, 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol)'e dönüştürür. Böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol)'nin üretimi, serum fosfor, kalsiyum, parathormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ve kalsitriolün kendisini de içeren çok sayıda faktör tarafından regüle edilir. 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin esas kaynağının böbrek olmasına rağmen, deri, paratiroid bez, meme dokusu, kolon, prostat, immun sistem ve kemik hücrelerinde de ekstrarenal olarak 1,25 dihidroksivitamin D üretilmektedir. Vücutta vitamin D2'nin fizyolojik etkilerinin çoğu, 1,25 dihidroksivitamin D'nin aktivitesi ile ilgilidir (2, 3, 4).

VİTAMİN D'NİN FORMLARI

D2 Vitamini (Kalsiferol, Ergokalsiferol): Bir provitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol besinler içinde alınır ve cilt-

* Yazışma Adresi (Address for Correspondance):

Tijen Acarkan, MD

Hakkı Yeten Caddesi Vital Fulya Plaza No:23 Kat:3 D:10

Fulya İstanbul Türkiye

Tel: 00 90 212 219 19 12

tijenacarkan@naturelsaglik.com.tr

te toplanır. UVB'nin etkisi ile derinin stratum basale, stratum spinosum tabakasında ergokalsiferol'e dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidroksilasyon reaksiyonuna girer.

D3 Vitamini (Kolekalsiferol): Kısmen hayvansal besinlerle alınır ve vücutta sentez edilir. Gerçek vitamin değil bir hormon analogu prekürsördür. Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyoaktivasyon sonrası, D vitamininin **en etkin** formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'a kalsitriol'e dönüştürülür.

Vitamin D aktivitesinin hepsi olmasa da çoğu, VDR (vitamin D reseptörü) olarak bilinen bir nükleer transkripsiyon faktörü aracılığı ile gerçekleşir. 1,25 dihidroksivitamin D hücre çekirdeğinin içine girerek VDR ile birleşir ve retinoik asit X reseptörü (RXR) adında bir başka nükleer reseptör bu birleşmeyi güçlendirir. 1,25 dihidroksivitamin D'nin varlığında, VDR/RXR kompleksi, DNA'nın **D vitaminine cevap veren elementler** (VDRE) adı verilen küçük dizilerine bağlanır ve çok sayıda spesifik genin transkripsiyonunu modüle edecek moleküler etkileşim reaksiyonlarını başlatır. Genomların üzerinde binlerce VDRE'ler tanımlanmıştır ve 1,25 dihidroksivitamin D tarafından aktive edilen VDR'lerin 100 ila 1250 adet geni direk ya da indirek yolla regüle ettikleri düşünülmektedir (5, 6).

Önceleri D vitamini sadece kemik ve kas yapısını güçlendiren bir vitamin olarak bilinirdi ancak son yıllarda yapılan araştırmaların sonucuna göre VDR'ların beyin, kalp, mide, pankreas, lenfositler, prostat, meme, kolon, deri ve gonadlar, bağırsak ve çok sayıda organda bulunduğu gösterilmektedir. Gerek VDR gen hasarlı ya da gen hasarsız D vitamini eksikliği hücre farklılaşması, oksidasyon bozuklukları, T hücre farklılaşmasına neden olarak tüberküloz, enfeksiyon hastalıkları, astım, diyabet, kanser, romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, miyokart enfarktüsü, alerjik hastalıklar ve otizm olmak üzere birçok hastalık için risk faktörü oluşturmaktadır (7).

Östrojen ve testosteron hormonlarının VDR'leri ve renal-1 hidroksilaz aktivitesini östrojen arttırırken testosteron azaltması (yada etkilememesi) birçok kronik hastalığın erkeklerde daha fazla kadınlarda daha az görülme sebebinin oluşturmaktadır (8).

ULTRAVİOLE IŞINLAR VE VİTAMİN D SENTEZİ

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin yaklaşık % 90'ı güneşten gelen ultraviyole (morötesi) ışınlardan UVB'nin etkisi ile oluşur. UVA ise tam tersine D vitamini sentezini azaltır. Mor ötesi (UV) ışınlar dalga boylarına göre **UVA**, **UVB** ve **UVC (280 – 100 nm)** olmak üzere 3 ana tipe ayrılır (9).

Kısa Dalga Boylu Işınlar (UVB) (315 – 280 nm): Bulutlu havada, cam arkasında kolayca dağılan, engeli yeterince aşamayan ışınlardır. Pencere ardında güneşlenirseniz esmerleşirsiniz ama yeterli UVB alamadığınız için yeterli D vitamini sentezi yapamazsınız. UVB'nin hedefe ulaşabilmesi için açık havada atmosfere **dik açıyla** gelmesi ve başka bir fiziksel etkenle karşılaşmaması gerekir. En iyi D vitamini sentezi

öğle saatlerinde olur. UVB ışınları cilde temas ettiğinde derinin stratum basale, stratum spinosum tabakasında bulunan 7-dehidrokolesterolden ilk olarak kolekalsiferol (D3) oluşur. UVB ışınları fazla pigmentasyon yapmaz ve antikanserojen etkisi vardır (10).

Uzun Dalga Boylu Işınlar (UVA) (400 – 315 nm): Engellere takılmayan ve dağılmayan, hedefe kolaylıkla ulaşan ışınlardır. Ciltteki melanin hücrelerini uyararak bronzlaşmayı beraberinde cildin yaşlanmasını artırır. Bronzlaşma UVB ışınlarının deriye temasına engel oluşturarak, D vitamini sentezini azaltır. Aynı zamanda UVA (UVB'nin tersine) deride sentezlenen kolekalsiferolü parçalar ve D vitamini sentezini bozar. Yani güneş ışınlarının yatık geldiği saatlerde güneşlenildiğinde çoğunlukla UVA ışınları etkisiyle bronzlaşılır ama D vitamini seviyeleri düşük kalır. UVA ışınları deride serbest radikalleri artırır, DNA hasarı yaparak deri kanserine neden olur. Bu radikaller yaşlanmayı ve deri buruşmasını da hızlandırır (10).

KALSİTRİOLÜN ETKİLERİ

Kalsiyum Dengesi: Serum kalsiyum seviyelerinin belli ve dar bir aralıkta tutulması kemik gelişimi ve yoğunluğu için olduğu kadar sinir sisteminin normal fonksiyonu için de hayatidir. Vitamin D, kalsiyumun vücut tarafından kullanımı için esansiyeldir (1).

Paratiroid bezler serum kalsiyum seviyesine duyarlıdır ve kalsiyum seviyesi azaldığında parathormon (PTH) salgılar. PTH'nun yükselmesi, böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25 dihidroksivitamin D üretimini artırır. Artan 1,25 dihidroksivitamin D, VDR aktivasyonu ve bağırsaklardan kalsiyum emiliminin artışı; böbreklerden kalsiyumun reabsorbsiyonunun artışı ve kemikten kalsiyum salınmasını sağlayacak gen ekspresyonunu sağlar. Amaç kan kalsiyum seviyesini dengede tutmaktır (2, 3, 19).

Fosfor Dengesi: Kalsiyum ve fosforun regülasyonu birbiri ile çok ilişkilidir. PTH ve 1,25 dihidroksivitamin D, serum fosforunu kontrol eder. 1,25 dihidroksivitamin D, ince bağırsaklardan sodyum - fosfat kotransportu ile fosfor absorpsiyonunu artırır. PTH arttığı zaman, böbreklerden fosforun reabsorbsiyonunun azaltarak üriner ekskresyonunu artırır. Yine de 1,25 dihidroksivitamin D'nin renal fosfor transportunu direk olarak nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir; osteoblastlardan sentezlenen, fosfatürik bir hormon olan fibroblast büyüme faktörü (FGF-23), 25 dihidroksivitamin D-1 alfa hidroksilaz inhibisyonu ile 1,25 dihidroksivitamin D sentezini azaltır (20).

Hücre Diferansiyasyonu: Hücre farklılaşması: Hücreler hızla bölünerek sayılarını artırır (proliferasyon). Hücrelerin özel görevler almasına ise farklılaşma (diferansiyasyon) denir. Hücreler farklılaştıkça proliferasyon hızı yavaşlar. Böylece denge sağlanır. Proliferasyon yararlı bir işlemdir ama kontrol edilmezse kanser gibi hastalıklara sebep olur. 1,25-dihidroksivitamin D proliferasyonu kontrol ederken farklılaşmayı uyarır ve kanser oluşumunu önler (1, 9).

İmmünite: 1,25 dihidroksivitamin D güçlü bir bağışıklık modülatörüdür (3). D vitamini reseptörü başta T hücreleri ve antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar) olmak üzere bağışıklık hücrelerinin birçoğunda bulunur. Bazı durumlarda makrofajlarda kalsidiolden kalsitriol oluşturabilirler. Kalsitriol doğal bağışıklığı güçlendirirken otoimmün hastalıkların gelişimini de engeller (11).

İnsulin Salgılanması: VDR insülin salgılayan pankreas hücrelerinde (beta hücreleri) de bulunur ve yapılan invitro çalışmalarda artan insülin talebine karşı salgılanan insülin sekresyonunda 1,25 dihidroksivitamin D'nin rol oynadığını göstermektedir. D vitamini eksikliği insülin salgısını azaltarak tip 2 diyabet gelişimine sebep olabilir (12).

Kalp Hastalığı ve Hipertansiyon: D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D, tansiyonu yükselten renin aktivitesini azaltır. Damarların düz kas hücrelerinde bulunan 1,25 dihidroksivitamin D, kas hücre büyümesini, enflamasyon ve trombozu azaltır. Hipertansiyon D vitamini yetersizliğinin kalp üzerindeki olumsuz etkilerini şiddetlendirir. Bunun tersi de doğrudur; D vitamini yetersizliğinin kendisi de hipertansiyona yol açar (13, 14).

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ (15)

Çevresel ve kültürel faktörler D vitamini değişikliğinde farklı rol oynarlar:

1. İklimsel Faktörler: Güneşi az gören kuzey ülkeleri
2. Giyinme şekilleri: Kara çarşaf giyen orta Asya kadınları
3. Güneşten korunma metotları
4. Aşırı korunaklı yenidoğanlar

Vitamin D'nin sentez, absorpsiyon ve metabolizmasını etkileyen çok sayıda biyolojik faktör vardır:

1. Cildin pigmentasyonu
2. Genetik çeşitlilik
3. Yaşlılık
4. Kronik Böbrek Hastalığı
5. Yağ Malabsorpsiyon Sendromları
6. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları
7. Obezite
8. Magnezyum eksikliği

D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Vücudun D vitamini düzeyini en iyi gösteren parametre karaciğerde depolanan 25-hidroksi kolekalsiferol (kalsidiol)'dür. Normal değerler **30-110 ng/mL** kabul edilir. En aktif D vitamini olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) ise D vitamini deposunu göstermez. T.C Sağlık Bakanlığı 1 yaşına kadar günde 400 İÜ D vitamini verilmesini önermektedir. Ancak Amerika'a yapılan pek çok çalışmanın sonucuna göre önerilen doz günlük 4000-10000 İÜ arasındadır. Erişkinler günlük 5000 İÜ (40 damla kadar D vitamini) alabilecekleri gibi 300,000 İÜ'lik 1 ampul depo D vitamini içerek de ihtiya-

yaçlarını giderebilirler. Depo D vitamininin güvenli olduğu gösterilmiştir (16).

D vitamini eksikliğinin önlenmesi için: 1 yaş altı bebeklere günde 400 IU/gün; 1-70 yaş arası 600 IU/gün; 70 yaş üzeri 800 IU/gün vitamin D verilmelidir. Ek hastalıklarda bu doz yükseltilmelidir.

D vitamini eksikliğinin tedavisi için: Çocuklarda 2000IU/gün veya haftada bir kez 50.000 IU (6 hafta); Erişkinlerde 6000 IU/gün veya haftada 1 kez 50.000 IU (8 hafta); Sistemik hastalıklar varlığında 6000-10.000 IU/gün ve duruma göre fazlası önerilmektedir.

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR (15)

Osteoporoz, kanser (kolorektal kanser, meme kanseri ve diğer kanserler), otoimmün hastalıklar (MS, tip 1 DM, romatoid artrit, SLE), kardiyovasküler sistem hastalıkları (Hipertansiyon, endotelial disfonksiyon), tip 2 DM, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, alzheimer), akut solunum sistemi hastalıkları, atopik dermatit, irritabl bağırsak sendromu...

TAMAMLAYICI TIP AÇISINDAN D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Bol kaynağı olan, hem besinlerle alınan hem endojen olarak sentezlenen, sentezlenmesi için güneş ışının yeterli olduğu (belli koşullar olsa da), yüksek dozlarının bile güvenli olduğu bir vitaminin eksikliğinin bu kadar geniş yelpazede hastalıkla ilişkisinin olması, göz ardı edilen başka sistem ya da sistemler düşündürmeli.

Günümüzde kronik hastalıkların hemen hepsinin altında farklı sebeplerle gelişebilen ortak disfonksiyon disbiyozistir. Kronik hastalıklarda disbiyozisi en sık izleyen ikinci durum ise latent asidozdur. Hem disbiyozis hem de latent asidoz farklı sebepler ile D vitamini eksikliği yaratır. Disbiyozis varlığında bağırsak florasına ev sahipliği yapan bağırsak mukozasının bozulan geçirgenliği, D vitamininin yeterince emilmesini temin edemez. D vitamininin henüz bağırsaklardan emilememesi eksikliğin en önemli sebeplerinin başında gelir. Disbiyozis ya da ilave başka sebepler kaynaklı olarak gelişen latent asidoz, tampon sistemlerin kompensasyonu sırasında oluşan mineral dengesizliği ile D vitaminin hidroksilasyon basamaklarında disfonksiyona sebep olur. Aynı zamanda latent asidoz varlığında asit metabolitleri bağlamak, asit yükünü kompanse etmek için beden tüm kaynaklarını kullanarak kalsiyum temin eder ve kalsiyum eksikliği oluşur. Oysa D vitamininin özellikle ince bağırsaklardan emilmesi kalsiyuma bağlıdır (Parathormonun asli görevi de budur). Latent asidozda meydana gelen kalsiyum eksikliği bu şekilde D vitamini eksikliğine sebep olur (17, 18, 21, 22).

Çok uzun yıllardır D vitamini metabolizması ile ilgili çok merkezli ve çok büyük hasta grupları üzerinde çok fazla çalışma araştırma yapılmış ve hala yapılmaktadır. Bu çalışmaların

ortak bir diğer noktası da hiçbir vakada bağırsak emilim yüzeyine, bağırsak florasına ve latent asidoza bakılmamış olması. Tüm kronik hastalıklara yaklaşımımızda olduğu gibi amaç bedenin kendisini regüle edebilecek olduğu alt yapıyı yeniden sağlamaktır. Bunun için latent asidozun düzeltilmesi, bağ dokusunun temizlenmesi ve bağırsak florasının dengelenmesi gerekir. Bu sürecin sonunda hala eksiklik varsa, yapılacak olan replasman tedavisi etkin bir tedavi sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. <http://www.naturalremedies.org/vitamin-d4/>
2. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-329
3. Volmer DA, Mendes LR, Stokes CS. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: Current techniques, limitations of the "gold standard" method, and anticipated future directions. *Mass Spectrom Rev.* 2015;34(1):2-23
4. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307
5. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a "bone-a-fide" hormone. *Mol Endocrinol.* 2003;17(5):777-791.
6. Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331-347. (PubMed)
7. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a "bone-a-fide" hormone. *Mol Endocrinol.* 2003;17(5):777-791.
8. Liel Y, Shany S, Smirnoff P, Schwartz B. Estrogen increases 1,25-dihydroxy-vitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology.* 1999 Jan;140(1):280-5.
9. Chen TC, Persons KS, Lu Z, Mathieu JS, Holick MF. An evaluation of the biologic activity and vitamin D receptor binding affinity of the photoisomers of vitamin D3 and previtamin D. *J Nutr Biochem.* 2000; 11: 267-272.
10. Boulch Le N, Cancela L, Miravet L. Cholecalciferol sulfate identification in human milk by HPLC. *Steroids.* 1982;39 (4): 391-398
11. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr.* 2003;23:117-145
12. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003;57(4):258-261.
13. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation.* Published online before print January 7, 2008.
14. Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)2 vitamin D3 receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1987;41:112-114
15. Micronutrient Information Center-Linus Pauling Institute
16. Beslenme Bülteni (Prof. Dr. Ahmet Aydın)
17. Nazlıkul H. Gerçek Detoksu Keşfet
18. Nazlıkul H. Nöralterapi Kitabı Nobel Kitabevi 2010 İstanbul
19. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-1696S. (PubMed)
20. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep.* 2014;3:497.
21. Nazlıkul H. Tamamlayıcı Tıp ve Regülasyon (Komplementär und Regulationsmedizin) S6-9 Barnat 5/2006
22. Nazlıkul H. Barnat Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi, Fibromiyalji Yıl 2 Sayı 3 S: 10-22 Eylül 2007.