



D Vitamini Eksikliği Çölyak Hastalığı İçin Bir Risk mi?

Büşra YURT TÜRER ¹, Emine Merve EKİCİ ²

ÖZ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamininin esas olarak doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklıkla ilgili modülasyonu yoluyla birçok iskelet dışı işlevi yerine getirebileceğini göstermiştir. Bundan yola çıkarak D vitamininin Çölyak gibi otoimmün bozuklukların gelişimi, klinik seyri ve tedavisinde temel bir rol oynayabileceğini öne sürülmüştür.

Çölyak hastalığı (ÇH), diyet glutenine intolerans ile karakterize otoimmün özellikleri olan ince bağırsağın enflamatuar bir hastalığıdır. Günümüzde prevalansı dünya nüfusunun neredeyse %1'ine ulaşmış olup en yaygın otoimmün bozukluklardan biridir. ÇH'nın patogeneğinde başlıca çevresel faktör glutendir ve glutensiz diyet çölyak tedavisinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Ancak glutensiz diyetin ÇH'lı çocuklarda ve yetişkinlerde beslenme yetersizliğini önlemede yeterli olmadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında kontrol grubuna göre 25(OH)D vitamin seviyelerinin daha düşük olduğu, glutensiz diyet tedavisi sonrası yükselmesine rağmen yeterli seviyeye ulaşamadığı gösterilmiştir. ÇH'da kemik mineral yoğunluğu ve kütesinin azalması, kemik kırılma riskinin ise artması Çölyak hastalığının bazı klinik belirtilerinin önemli nedeni olarak görülmektedir.

D vitamininin ÇH'nın ortaya çıkmasında ve seyrinde gastrointestinal sistem ve bağışıklık sistemi üzerine çeşitli mekanizmalar yoluyla potansiyel etkisi görülmektedir. Glutensiz diyet tedavisi sırasında D vitamini takviyesinin daha fazla kemik kaybını önlediği, osteomalazi ile ilişkili semptomları iyileştirdiği ve kalsiyum seviyelerini normalleştirdiğine yönelik kanıtlar olsa da literatürde D vitamininin etkinliğine dair veriler çelişkilidir. Bununla birlikte, uzmanların çoğu başlangıçtaki veya glutensiz diyet sırasındaki D vitamini seviyelerine ve yaşa bakılmaksızın ÇH'lı tüm bireylerde sistemik olarak D vitamini serum seviyesi takibinin yapılmasını ve belgelendiğinde D vitamini eksikliğini düzeltilmesini tavsiye etmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini; çölyak hastalığı; otoimmün hastalıklar.

Is Vitamin D Deficiency a Risk of Celiac Disease?

ABSTRACT

Recent studies have shown that vitamin D can perform many non-skeletal functions through modulation of innate and acquired immunity. Based on this, it has been suggested that vitamin D may play a fundamental role in the development, clinical course and treatment of autoimmune disorders such as celiac disease.

Celiac disease (CD) is an inflammatory disease of the small intestine characterized by intolerance to dietary gluten with autoimmune features. Its prevalence has reached almost 1% of the world's population and is one of the most common autoimmune disorders. The main environmental factor in the pathogenesis of CD is gluten and a gluten-free diet continues to be the mainstay of celiac treatment. However, it has been reported that a gluten-free diet is not sufficient to prevent nutritional deficiencies in children and adults with CD. Studies have shown that 25(OH)D vitamin levels are lower in celiac patients compared to the control group, and although they increase after gluten-free diet treatment, they do not reach sufficient levels. Decreased bone mineral density and mass, and increased bone fragility are seen as important causes of some clinical symptoms of celiac disease.

Vitamin D has a potential effect on the onset and course of CD through various mechanisms on the gastrointestinal system and immune system. Although there is evidence that vitamin D supplementation during gluten-free diet treatment prevents further bone loss, improves symptoms associated with osteomalacia, and normalizes calcium levels, data on the efficacy of vitamin D in the literature are conflicting. However, most experts recommend systematic monitoring of serum D vitamin levels in all individuals with celiac disease, regardless of initial levels or age during the gluten-free diet, and correction of documented D vitamin deficiency.

Keywords: Vitamin D; celiac disease; autoimmune diseases.

1 Ankara Medipol Üniversitesi, Beslenme Ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme Ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Büşra YURT TÜRER, e-mail: busyrt@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11.07.2023, Kabul Tarihi / Accepted: 06.02.2024

GİRİŞ

Daha çok kalsiyum ve kemik metabolizması ile anılan D vitamininin anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile ele alınmasına neden olmuştur (1). Yapılan çalışmalarda D vitamininin bağışıklık mekanizması, enflamasyon ve bağırsak mukoza bariyeri üzerindeki rolünün yanında immün aracılı hastalıkları da etkilediği gösterilmiştir (2,3).

Çölyak hastalığı gibi birçok otoimmün bozukluğun, güneşe maruziyetin sınırlı olduğu ve D vitamini eksikliğinin daha sık rastlandığı kuzey enlemlerinde daha yaygın olduğu görülmektedir (4). D vitamini eksikliğinin, otoimmün hastalıklarla ilişki içerisinde bulunması ve hastalık gelişimine etki etmesi, onu çölyak hastalığı başlangıcı için olası faktör haline getirmiştir (5). Bu derlemede, D vitamini ve ÇH arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

D VİTAMİNİ

D vitamini kemik sağlığı ve kalsiyum homeostazi üzerindeki düzenleyici role sahip hormon benzeri bir vitamindir (2). Genel olarak bitkilerden özellikle mantarlardan elde edilen ergokalsiferol (VD2) ve hayvanlar tarafından güneş ışığından alınan ultraviyole ışınlarının maruziyeti sonucu deride sentezlenen kolekalsiferol (VD3) olmak üzere iki ana forma sahiptir (6).

Günlük D vitamini gereksiniminin çoğunluğu güneş ışığı maruziyeti ile ciltten sentezlenmekteyken geri kalan kısmı diyetle karşılanmaktadır (7). D vitamini kanda; vücuttaki depo göstergesi olan 25-hidroksivitamin D (25(OH)D/Kalsidiol) ve kalsiyum dengesini düzenleyip bağışıklık sistemini modüle eden aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) olarak iki ana biçimde saptanmaktadır. D vitamininin 1,25-dihidroksivitamin D formu, 1- α -hidroksilaz enzimin rolüyle böbreklerde oluşmaktadır (8). Ayrıca güneşe maruz kalma şekli ve süresi ile yaş, cilt rengi, güneş kremi kullanımı, enlem, günün saati ve mevsim gibi diğer bazı faktörler D vitamini sentezini etkileyebilmektedir (9).

D vitamininin emilimi, bağırsak, safra ve pankreas işlevlerinden etkilenmektedir. Bundan dolayı buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten ve ilgili prolamınlerin alımının neden olduğu immün aracılı sistemik bir hastalık olan ÇH gibi enteropatilerden önemli ölçüde etkilenebileceği düşünülmektedir (10).

D Vitamini ve Bağışıklık Sistemi

D vitamini seviyelerinin normal sınırlarda olması, kalsiyum ve fosfat homeostazındaki kritik rolünün yanı sıra solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruma sağlamaktadır (11). D vitamini reseptörü (VDR) lenfositler ve antijen sunan makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinde de ifade edildiğinden, D vitamininin diğer enfeksiyonlara ve otoimmün hastalıklara karşı önleyici etkileri olduğu düşünülmektedir (12). Ek olarak D vitamini, enflamatuar reaksiyonları düzenlemek için immünomodülatör sitokinlerin üretiminde düzenleyici etki göstermektedir. D vitamininin bu etkisinin bağışıklık hücresi proliferasyonu ve farklılaşmasını etkileyerek kendi kendine toleransı ve koruyucu bağışıklığı

desteleyerek otoimmün hastalıkların ilerlemesini önleyebileceği düşünülmektedir (13).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamininin esas olarak doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklıkla ilgili modülasyonu yoluyla birçok iskelet dışı işlevi yerine getirebileceğini göstermiştir (2,14). Bundan yola çıkarak D vitamininin ÇH gibi otoimmün bozuklukların gelişimi, klinik seyri ve tedavisinde temel bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (1).

D Vitamini ve Mikrobitya

Bağırsak bariyer fonksiyonunun disbiyotize uğraması, bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olarak konakçının lümen antijenlerine ve bakterilere maruz kalmasına neden olarak toleransın bozulmasına ve enflamasyonun başlamasına yol açmaktadır (15). D vitamininin kolonik mukusun düzenlenmesi ve bağırsak duvar yapısının korunması gibi mekanizmalarla bağırsak mukaza bütünlüğünü sağlayabileceği öne sürülmüştür (16). Bu konuda D vitamininin rolü esas olarak bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ve fonksiyonları üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır (17).

Bağırsak fonksiyonlarının hayati rolünü devam ettirebilmeleri için bağırsak mikrobiyotasının içeriği kritik bir öneme sahiptir. Diğer gastrointestinal hastalıklarda olduğu gibi ÇH'de de *Enterobacteriaceae* ve *Fusobacterium* gibi patojenik bakterilerde artış yaşanırken *Bifidobacteria*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Lactobacilli* suşları gibi faydalı özellikteki bakterilerde azalma ile bağırsak disbiyozu sıklıkla gözlenmektedir (18). ÇH, gastrointestinal enfeksiyonlarla ilişki içerisinde. D vitaminin bağırsak florasını düzenleyici rolü olması ve enfeksiyona karşı duyarlılığı azaltması nedeniyle, eksikliğinde ÇH gelişim riski de artmakta ve varsa ÇH prognozu kötüleşmektedir (4).

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı, diyet glutenine intolerans ile karakterize otoimmün özellikleri olan ince bağırsağın enflamatuar bir hastalığıdır (19). Günümüzde prevelansının dünya nüfusunun neredeyse %1'ine ulaşması nedeniyle en yaygın otoimmün bozukluklardan biri olarak görülmektedir (20).

Çölyak hastalığının gelişiminde ana çevresel faktör gluten olup ÇH tedavisinde temel uygulama glutensiz diyetdir (21). Çölyak hastalığının tanımlanmasında gluten kaynaklı enflamatuar yanıtın belirteci olarak doku transglutaminaz otoantikörlerinin (tTGA) pozitifliği aranmaktadır (22). Ayrıca hastalığın ortaya çıkması için insan lökosit antijeni HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 gibi anahtar genetik elementlerin varlığı gereklidir (3).

Hastalık ilk olarak ince bağırsağı etkilemekle birlikte hem bağırsak hem de bağırsak dışı semptomlarla klinik belirtiler göstermektedir (21). Çölyak hastaları erken çocuklukta yaşlılık dönemine kadar geniş bir yaş aralığında tanı alabilmektedir. En sık ortaya çıktığı yaş aralığı yaşamın ilk yılında sütten kesildikten sonra (8-12 aylık) ve 40-60 yaşları arasındaki dönemdir. ÇH kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (23).

Çölyak Hastalarında Kemik Sağlığı

Çölyak hastalığının kemik sağlığı üzerinde oluşturduğu etkiler belirsizdir. D vitamini ve kalsiyum

malabsorpsiyonun neden olduğu vitamin eksiklikleri, proinflatuar sitokinlerin salınmasına neden olan inflamatuar bağırsak hastalığı ve osteoklastogenez ile osteoblast aktivitesini doğrudan etkileyen serum sitokinlerinin dengesizliği ÇH'de kemik kaybına katkıda bulunan olası faktörlerdir (10). Bununla birlikte çölyak hastalarında kemik mineral yoğunluğunun ve kemik kütlesinin azalması, kemik kırılabilirliğinin ise artması bazı klinik belirtilerinin önemli nedeni olarak değerlendirilmektedir (15). Yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan hastaların çoğunda kemik metabolizması bozuklukları ve azalmış kemik mineral yoğunluğu bildirilmiştir (5). Çölyak hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada glutensiz diyet uyumundan bir yıl sonra kemik mineral yoğunluğunda önemli bir iyileşme gözlemlenmiş fakat sadece glutensiz diyet uygulamasının yeterli olmayacağı kalsiyum ve D vitamini dengesizliklerini devam edebileceği belirtilmiştir (24).

Çölyak Hastalarında Osteoporoz Riski

Çölyak hastalığında gözlenen kemik mineral yoğunluğundaki azalma ikincil bir osteoporoz risk faktörü olarak kabul edilmektedir (25). Osteoporoz, iskelet dokusu yoğunluğunda azalma ve önemli bir kemik kütlesi kaybı ile karakterize olup, kırık riskinin artmasıyla birlikte morbidite ve mortalite oranında da artışa neden olmaktadır (20). Yakın tarihli bir meta-analizde ÇH'li yeni teşhis edilen hastaların %30-60'ında düşük kemik mineral yoğunluğu ve %18-35'inde osteoporoz tespit edilmiştir (26).

Çölyak Hastalarında Glutensiz Diyet Sonrası Beslenme Eksiklikleri

Çölyak hastalığının patogenezinde başlıca çevresel faktör glutendir ve glutensiz diyet çölyak tedavisinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir (21). Ancak glutensiz diyetin ÇH'li çocuklarda ve yetişkinlerde beslenme yetersizliğini önlemede yeterli olmadığı bildirilmiştir (27). Di Nardo ve ark. (24) yaptığı sistematik incelemede ÇH'li bireylerde aşırı yağ tüketim riskinin arttığı bunun yanında diyet lifi, demir, kalsiyum ve D vitamini yetersiz alındığı saptanmıştır. Ayrıca glutensiz ürünler, gluten içeren ürünlerle karşılaştırıldığında daha düşük D vitamini, E vitamini, B12 vitamini, folat, demir, magnezyum, potasyum ve sodyum seviyeleri ile karakterize edilmiştir (8).

D VİTAMİNİ VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak Hastalarında D Vitamini Seviyeleri

Çölyak hastalığında çeşitli mikro besin öğeleri eksiklikleri fiziksel büyüme ve nörolojik gelişmeyi tehlikeye atmanın yanında morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Mikro besin eksiklikleri, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi veya nefes darlığı gibi çeşitli yan etkiler göz önüne alındığında, daha düşük bir yaşam kalitesi ile ilişkilidir (28). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ÇH'ye sahip bireylerin 25(OH)D vitamin seviyelerinin kontrol grubuna göre 8,36 nmol/L daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın devamında glutensiz diyet tedavisi sonrası bireylerde tedavi edilmeyen hastalara göre 15,6 nmol/L daha yüksek 25(OH)D vitamini seviyesi tespit edilmiştir (29). Benzer bulgular, ÇH tanısı konan 0-18 yaş arası 60 çocuk ile 60 sağlıklı kontrol grubu arasındaki 25(OH)D konsantrasyonlarının karşılaştırılmasında, <20 ng/mL düzeylerin prevalansının

vaka grubunda (%63,3) kontrol grubuna (%45,0) göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (30).

Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, erken bebeklik döneminde genetik olarak risk altındakilerde düşük (<30 nmol/L) 25(OH)D konsantrasyon düzeylerinin ÇH riskini arttırdığı tespit etmiştir. Bu ilişkinin tam mekanizması açık olmamakla birlikte D vitamini aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D3'ün proinflatuar sitokinlerin üretimini inhibe etmesi sebebiyle, 25(OH)D konsantrasyonundaki düşüşün anti-inflatuar bir durumdan daha inflamatuar bir duruma geçişe yol açtığı düşünülmektedir (22). Bunun yanında aynı çalışmada ilginç bir şekilde yüksek (>75 nmol/L) 25(OH)D konsantrasyon düzeylerinin de ÇH riskini arttırdığı gözlenmiştir. Bu etkinin de yüksek doz D vitamini, dış uyaranlara karşı bağışıklık reaksiyonuyla ilişkili Th2 hücre sitokinlerinin regüle edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (31).

Çocuklar ve adolesanlar ile yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği oranı ÇH grubunda %56, kontrol grubunda %12 saptanmış (p<0,001), sonrasında glutensiz diyetle uyumlu hastalarda bir miktar iyileşme gözlenmesine rağmen kontrol grubuna göre hala daha düşük seviyelerde olduğu görülmüştür (32). Bir başka çalışmada da ÇH'ye sahip tüm yaş gruplarında anlamlı olarak daha düşük serum 25(OH)D konsantrasyonları (21,7 ng/mL-25,24 ng/mL) saptanmıştır (29).

Çölyak Hastalarında D Vitamini Takviyesi

Glutensiz diyetin ilk 6 ayında pediatrik hastalarda daha yüksek serum konsantrasyonu elde etmek için kısa süreli (6 ay), düşük doz D vitamini (400 IU) takviyesinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, takviye grubunun vitamin D seviyelerinde (25OHD) ortalama 7.0 ng/ml değişiklik sağlayarak küçük bir pozitif etki saptanmıştır (33). Glutensiz diyet sırasında mukozal yapının ve fonksiyonun progresif normalleşmesi, ÇH hastalarında D vitamini serum konsantrasyonunda spontane bir artış ile kendiliğinden ilişkilidir. Bunun yanında glutensiz diyet tedavisinin uygulanmasının meydana getirdiği 25(OH)D artışı, serum seviyelerini normal sınırlara ulaştırmada yetersiz kalabilir. Yeni tanı ÇH'li bir grup çocuğu inceleyen bir çalışmada, D vitamini eksikliği olanlarda (serum konsantrasyonu 12-20 ng/mL) 6 aylık glutensiz diyetin D vitamini serum seviyelerinde önemli bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir ancak hiçbir vakada normal seviyelere ulaşamamıştır (34). Aydemir ve ark. çocuklarla yaptığı bir çalışmada (35) ÇH'ye sahip olan vaka grubunda kontrol grubuna göre; 25-OH D vitamini düzeyleri, ortalama kemik mineral yoğunluğu ve VDR ekspresyonu anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Adolesan kadınlarla yapılan bir çalışmada da benzer şekilde IgA tTG antikorları pozitif olan kadınların hepsinde serum 25(OH)D seviyeleri 12.5 nmol/l'den düşük bulunmuş, IgA tTG antikorları negatif olan kadınlarda ise antikor seviyeleri ile serum 25(OH)D (R=-0.53; p< 0.001) arasında güçlü anlamlı bir ters ilişki saptanmıştır (36).

Bebeğin doğumdaki 25(OH)D konsantrasyonları büyük ölçüde annenin D vitamini durumuna bağlı olduğundan, bu konuda sonuç çıkarmak zordur. Yaşamın erken döneminde D vitamini takviyesinin kullanılması, bağışıklık sisteminin gelişimini etkileyerek daha sonraki yıllarda otoimmünite riski açısından önemli rol oynamaktadır (22).

Çölyak hastalığına sahip deney hayvanlarıyla yapılan bir çalışmada 50 ve 130 µg/kg kolekalsiferol ile tedavi edilen farelerin bağırsak lezyonların normal histolojik özelliklere gerilediği görülmüştür. Kolekalsiferol uygulamasının, gen ekspresyonunda önemli bir değişikliği indükleyerek bağırsak mukozasının yenilenmesini aktive etmiştir (37). Serum 25 (OH) D seviyeleri <20ng/ml olan ÇH tanılı 60 çocukla yürütülen kohort çalışmasında, 12 hafta boyunca oral D vitamini (60.000 IU/hafta) ve kalsiyum (500 mg/gün) ile glutensiz diyet (GFD) müdahalesinden sonra bağırsak mukozasını hızla iyileştirdiğini ve böylece D vitamini emilimini arttırdığı gösterilmiştir (30).

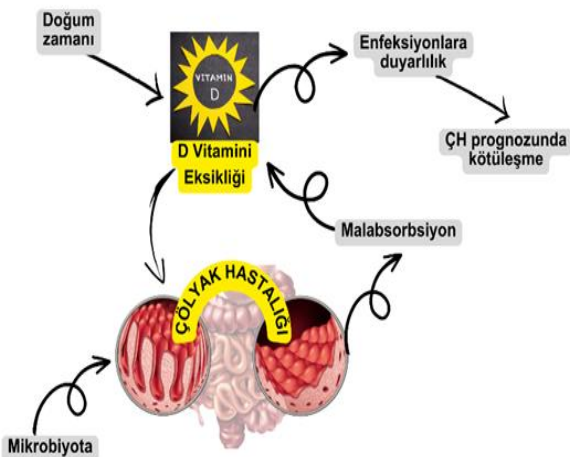
D vitamini ve Çölyak Hastalığı Arasındaki İlişki

Çölyak hastalığı ile D vitamini arasındaki ilişkinin açıklanmasında çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Bunlar, yapılan araştırmalar neticesinde aşağıdaki gibidir:

Yapılan araştırmalarda bebeklerin doğum zamanının (özellikle yaz mevsimi) ÇH için bir risk oluşturabileceği tespit edilmiştir (1,5). Bu ilişkinin gebe anneler ile ilkbaharda doğan bebeklerin aldıkları güneş ışığı farkından kaynaklandığı ve bu durumun bebekliğin ikinci yarısında (sonbahar ve kış aylarında) 25(OH) D vitamini konsantrasyonunun düşmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Bebeklerdeki bu 25(OH) D vitamini düşüklüğü mevsimsel enfeksiyonların en sık görüldüğü ve bebeklerin glutene maruziyetinin başladığı yaşa denk gelmektedir (22).

Çölyak hastalığı gastrointestinal enfeksiyonlarla yakından ilişkilidir. Özellikle çocuklarda *Rotavirus* enfeksiyonları ve yetişkinlerde *Campylobacter* enfeksiyonları ve antibiyotik maruziyeti hastalık risk faktörleridir (29). D vitamini eksikliğinin de enfeksiyonlara duyarlılığı arttırdığı bilinmektedir. Bundan dolayı kronik D vitamini ve VDR eksikliğinin çölyak hastalığının prognozunu olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (38).

Bunun yanında bağırsak mikrobiyotası ÇH'nin gelişiminde önemli bir role sahiptir. Sağlıklı yetişkinlerin mikrobiyotası ile diyetinden gluteni çıkarmayan ÇH'lerinin mikrobiyotası arasında önemli farklılıklar bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada pediatrik çölyak hastalığı hastalarının tanı konulduktan sonra duodenumda proinflamatuar ve gram-negatif bakteri insidansının kontrollere göre daha fazla olduğunu bulmuştur (18). D vitamini bağırsak florasının düzenlenmesinde görevli olduğu için eksikliğinin bu değişiklikler yoluyla ÇH gelişim riskini arttırabileceği düşünülmektedir (15).



Şekil 1. D vitamini ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkisi

SONUÇ VE ÖNERİLER

D vitamini eksikliği ÇH'nin ortaya çıkmasında ve seyrinde gastrointestinal sistem ve bağışıklık sistemi üzerine çeşitli mekanizmalar yoluyla potansiyel risk oluşturmaktadır. Bu mekanizmalar D vitamini in vitro ve in vivo aktivitelere dayandırılmaktadır. Diğer yandan ÇH olan bireylerde de değişen metabolizma nedeniyle D vitamini eksikliği yaygın olarak görüldüğünden D vitamini ve Çölyak hastalığı arasında çift yönlü bir ilişki söz konusudur.

Yapılan çalışmalarda glutensiz diyet tedavisine ek olarak D vitamini takviyesinin daha fazla kemik kaybını önlediği, osteomalazi ile ilişkili semptomları iyileştirdiği, kalsiyum seviyelerini normalleştirdiği ve bağırsak mukozasında iyileşmeye neden olduğu gösterilse de D vitamini etkinliğine dair veriler çelişkilidir. Bunun yanında serum D vitamini düzeylerinin normal değerlerini tanımlamak için kullanılan kriterler ve referans değerlerin uzmanlar arasında tartışmalı olmasından kaynaklı D vitamini ile yapılan çalışmalarda metodolojik sınırlamalar mevcuttur. D vitamini açısından zengin besinsel kaynaklar: inek sütü, keçi sütü, tereyağı, yoğurt, krema gibi süt ürünleri; somon balığı, uskumru, alabalık, ton balığı gibi yağlı balıklar; yumurta sarısı olarak sıralanabilir (4). Ancak D vitamini besinsel kaynaklarda yetersiz miktarda bulunması ve D vitamini asıl kaynağının güneş ışınları olması nedeniyle günlük D vitamini gereksinimi diyetel olarak karşılamak mümkün değildir. Bundan dolayı ÇH'li tüm bireylerde hekim tarafından düzenli olarak serum D vitamini seviyesi takibini yapılması, eksikliği ya da yetersizliği durumunda da takviyesinin yapılması gerekmektedir.

Bu veriler ışığında, D vitamini rolünün açıklığa kavuşturulması büyük önem taşımaktadır. Önleme veya tedavi açısından otoimmün hastalıkların yönetiminde, özellikle risk altındaki kategorilerde ve/veya predispozan genetik faktörlerin varlığında D vitamini rolü göz önünde bulundurulmalıdır. Henüz net bir kanıt bulunmadığından, D vitamini bu iskelet dışı otoimmün hastalıklarda nedensel veya sonuçsal bir rolü olup olmadığını belirlemek için ÇH başlangıcında rol oynayabilecek değişkenleri (örn. hamile kadınların D vitamini seviyeleri, D vitamini takviyesi ve/veya UV maruziyeti) hesaba katan ve farklı popülasyonları içeren daha büyük, kontrollü ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: B.Y.T., E.M.E.; Tasarım: B.Y.T., E.M.E.; Literatür Taraması: B.Y.T.; Makale Yazımı: B.Y.T.; Eleştirel İnceleme: E.M.E.

KAYNAKLAR

1. Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1233.
2. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Bilezikian J. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*. 2019; 40(4): 1109-51.
3. Vici G, Camilletti D, Polzonetti V. Possible role of vitamin D in celiac disease onset. *Nutrients*. 2020; 12(4): 1051.

4. Dipasquale V, Presti GL, Milani GP, Corsello A, Agostoni C, Romano C. Vitamin D in prevention of autoimmune diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022; 27(10): 288.
5. Lionetti E, Galeazzi T, Dominijanni V, Acquaviva I, Catassi GN, Iasevoli M, et al. Lower level of plasma 25-hydroxyvitamin d in children at diagnosis of celiac disease compared with healthy subjects: a case-control study. *J Pediatr*. 2021; 228: 132-7.
6. Saponaro F, Saba, A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(18): 6573.
7. Duque EJ, Elias RM, Moyses RM. Parathyroid hormone: a uremic toxin. *Toxins*. 2020; 12(3): 189.
8. Di Stefano M, Miceli E, Mengoli C, Corazza GR, Di Sabatino A. The effect of a gluten-free diet on vitamin d metabolism in celiac disease: the state of the art. *Metabolites*. 2023; 13(1): 74.
9. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokol D, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. *Front Endocrinol*. 2018; 9: 246.
10. Ahlawat R, Weinstein T, Markowitz J, Kohn N, Pettei MJ. Should we assess vitamin D status in pediatric patients with celiac disease?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 69(4): 449-54.
11. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2021; 9(5): 276-92.
12. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9): 1949.
13. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac disease and the thyroid: highlighting the roles of vitamin D and iron. *Nutrients*. 2021; 13(6): 1755.
14. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020; 12(7): 2097.
15. Infantino C, Francavilla R, Vella A, Cenni S, Principi N, Strisciuglio C, et al. Role of vitamin D in celiac disease and inflammatory bowel diseases. *Nutrients*. 2022; 14(23): 5154.
16. Zhu W, Yan J, Zhi C, Zhou Q, Yuan X. 1, 25 (OH)₂ D₃ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model. *Gut Pathog*. 2019; 11(1): 1-11.
17. Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, Berlin P, Kreikemeyer B, Jaster R, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis*. 2018; 19(4): 225-34.
18. Chibbar R, Dieleman LA. The gut microbiota in celiac disease and probiotics. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2375.
19. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and glandular autoimmunity. *Nutrients*. 2018; 10(7): 814.
20. Lungaro L, Manza F, Costanzini A, Barbalinardo M, Gentili D, Caputo F, et al. Osteoporosis and celiac disease: Updates and hidden pitfalls. *Nutrients*. 2023; 15(5): 1089.
21. Lebwohl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018; 391(10115): 70-81.
22. Andren Aronsson C, Liu X, Norris JM, Uusitalo U, Butterworth MD, Koletzko S, et al. 25 (OH) D levels in infancy is associated with celiac disease autoimmunity in at-risk children: a case-control study. *Front Nutr*. 2021; 8: 720041.
23. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019; 17: 1-20.
24. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, et al. Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: a systematic review. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1588.
25. Duerksen DR, Lix LM, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, et al. Fracture risk assessment in celiac disease: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2021; 32: 93-9.
26. Mosca C, Thorsteinsdottir F, Abrahamsen B, Rumessen JJ, Handel MN. Newly diagnosed celiac disease and bone health in young adults: a systematic literature review. *Calcif Tissue Int*. 2022; 110(6): 641-8.
27. Jivraj A, Hutchinson JM, Ching E, Marwaha A, Verdu EF, Armstrong D, et al. Micronutrient deficiencies are frequent in adult patients with and without celiac disease on a gluten-free diet, regardless of duration and adherence to the diet. *Nutrition*. 2022; 103: 111809.
28. Aguiar M, Andronis L, Pallan M, Högl W, Frew E. Micronutrient deficiencies and health-related quality of life: The case of children with vitamin D deficiency. *Public Health Nutr*. 2020; 23(7): 1165-72.
29. Lu C, Zhou W, He X, Zhou X, Yu C. Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: A meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021; 61(12): 2098-106.
30. Akhshayaa G, Seth A, Kumar P, Jain A. Prevalence and management of vitamin D deficiency in children with newly diagnosed coeliac disease: cohort study. *Paediatr Int Child Health*. 2021; 41(4): 247-52.
31. Bittker SS. Elevated levels of 1, 25-dihydroxyvitamin D in plasma as a missing risk factor for celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020; 1-15.
32. Akelma A, Keskin M, Erdeve Ş, Bursa N, Çelik O, İmrat E, et al. Decreased vitamin D levels in children and adolescents with Celiac disease: A nationwide cross-sectional study. *Gulhane Med J*. 2022; 64(3).
33. Barera G, Maruca K, Sgaramella P, Di Stefano M, Mora S. Short-term, low dose vitamin D

- supplementation in young patients with celiac disease: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32(5): 663-4.
34. Verma A, Lata K, Khanna A, Singh R, Sachdeva A, Jindal P, et al. Study of effect of gluten-free diet on vitamin D levels and bone mineral density in celiac disease patients. *J Family Med Prim Care.* 2022; 11(2): 603.
 35. Aydemir Y, Erdogan B, Türkeli A. Vitamin D deficiency negatively affects both the intestinal epithelial integrity and bone metabolism in children with Celiac disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021; 45(4): 101523.
 36. Sulimani RA. Celiac disease and severe vitamin D deficiency: The case for anti-tissue transglutaminase antibody screening. *Arch Osteoporos.* 2019; 14: 1-6.
 37. Trasciatti S, Piras F, Bonaretti S, Marini S, Nencioni S, Biasci E, et al. Effect of oral cholecalciferol in a murine model of celiac disease: A dose ranging study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2022; 2020: 106083.
 38. Karras SN, Dursun E, Alaylıođlu M, Gezen-Ak D, Annweiler C, Skoutas D, et al. Diverse effects of combinations of maternal-neonatal vdr polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations on neonatal birth anthropometry: functional phenocopy variability dependence, highlights the need for targeted maternal 25-hydroxyvitamin D cut-offs during pregnancy. *Nutrients.* 2021; 13(2): 443.