

## YAŞLILARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

### Vitamin D Deficiency In Elderly

*Perihan Gürbüz<sup>1</sup>, Gülsüm Yetiş<sup>2</sup>*  
*<sup>1,2</sup>İnönü Üniversitesi , Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Malatya*

#### ÖZET

Steroid yapıda olan D vitamini iskelet sistemi için önemli bir sistemik hormondur. D vitamini eksikliği riski yaşlı popülasyonda; yaşlılıkta oluşan fiziksel değişiklikler, hareket kısıtlılığı ve bazı kronik hastalıklar nedeni ile artmaktadır. D vitamini'nin en iyi bilinen etkisi kemik mineralizasyonu üzerine olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinde kas gücü kaybı, düşme riskinde artış, kardiyovasküler hastalık sıklığında artış ve enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklara ve malignitelere eğilim olduğu bildirilmiştir. Yaşlı popülasyonda D vitamini yetmezliği ve eksikliğinin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması, koruyucu ve tedavi edici sağlık yaklaşımları açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlı, D vitamini, D vitamini eksikliği

#### ABSTRACT

Vitamin D, having a steroid structure is an important systemic hormone for the skeletal system. The risk of vitamin D deficiency increases in the elderly population because of; physical changes, limitation of movement and some chronic diseases. Although the best known effect of vitamin D is on bone mineralization, vitamin D has been reported to cause muscle loss, increased risk of falls, increased incidence of cardiovascular disease and infections, autoimmune diseases and malignancy tendency in the conducted studies. In the elderly population, determination of vitamin D insufficiency/deficiency and taking necessary precautions is important in terms of preventive and therapeutic health approaches

**Key words:** Elderly, Vitamin D, Vitamin D deficiency

## **GİRİŞ**

### **D Vitamini Kaynakları**

D vitamini öncüleri; bitkiler ve bazı balıklarda bulunan ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) ve güneş ışığı etkisi ile deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>)'dür. İnsanlar D vitamini ihtiyaçlarını diyetle D vitamini alarak veya yeterli miktarda D vitamini sentezi sağlayacak kadar güneş ışığı maruziyeti ile karşılayabilirler (Fidan & Alkan,2014). ABD ve Avrupa yaşam standartlarına göre yapılan çalışmalarda insan organizmasının D vitamini ihtiyacının % 10-20 oranında diyetle alındığını, % 90 oranında ise deride güneş ışığı (ultraviyole- B) etkisi ile deride fotosentez yolu ile karşılandığı saptanmıştır (Reichrath, Zouboulis, Vogt & Holick, 2016). Birçok insan için D vitamini'nin temel kaynağı güneş ışığı maruziyetidir. Yaşanılan bölgenin enlemi, mevsim, gün içi zaman, deri pigmentasyon oranı, yaş, güneş ışığına maruz kalan deri miktarı ve güneş koruyucu kullanımı deride D vitamini sentezini etkiler (Tsiaras & Weinstock, 2011).

### **D Vitamini Eksikliği**

D vitamini'nin, insandaki ölçümü için en iyi yöntem kandaki 25(OH)D seviyesinin belirlenmesidir (Arash & Holick,2013). 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml

(75 nmol/L) üzeri olması yeterli, 20 ng/ml (50 nmol/L)'nin altı D vitamini eksikliği, 21- 29 ng/ml arası ise D vitamini yetersizliği olarak değerlendirilmektedir (Holick vd, 2011). Dünya popülasyonunda bölgelere göre değişen oranlarda %30- 90 arasında (ortalama 1 milyar insan) olmak üzere 25(OH)D konsantrasyonu 20ng/ml'nin altındadır (Palacios & Gonzalez, 2014; Zittermann & Gummert, 2010). Yaşa göre farklılıklar gösteren D vitamini düzeyleri, biyolojik süreçlerde önemli rol oynamakta (Gabr vd, 2016) ve yaşlı bireylerde D vitamini eksikliğine oldukça sık rastlanmaktadır (Şekil 1) (Tufan vd,2012). D vitamini eksikliği nedenleri arasında; yeterli güneş ışığı alamama ve / veya medikal – fiziksel etkenler sayılabilir.

#### Yeterli UVB Alamama Nedenleri

1. Yaşlılıkta derinin D3vitamini oluşturma kapasitesi azalması (MacLaughlin & Holick, 1985).
2. Yaşlılıkta hareket azalması ve / veya kapalı mekanlarda geçirilen sürenin uzaması (Faghih, Abdolazadeh, Mohammadi & Hasanzadeh, 2014).

3. Deri pigmentasyon fazlalığı ve ten renginin koyu oluşu (Tsiaras & Weinstock, 2011).
4. Mevsim, enlem ve gün ışığı gibi coğrafi etmenler (Kochupillai, 2008).

#### Medikal veya Fiziksel Nedenler

1. Obez kişilerin cildi D vitamini sentezi için etkin değildir (Holick-b, 2004). Obez bireylerde D vitamini adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır (Signori, Zalesin, Franklin, Miller & McCullough, 2010).
2. Gastrik by-pass cerrahisi yağ absorpsiyon bozukluğu ve D vitamini eksikliğine neden olur (Signori vd, 2010).
3. Güneş kremi kullanımı, UVB ışınlarını etkin olarak absorbe edebilir (8 faktörlü güneş kremi doğru bir şekilde kullanıldığında, cildin kolekalsiferol üretme kapasitesini % 95 oranında düşürür) (Faghieh vd, 2014).
4. Giyim tarzı (Faghieh vd, 2014).
5. İlaç kullanımı (Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampisin) (White, 2008).
6. Kronik böbrek yetersizliği ve diyaliz (böbrekte D vitamini üretimi yeterli olmaz) (Caravaca-Fontán, Gonzales-Candia, Luna & Caravaca,2016).
7. D vitamini'nin yarıömrünün ortalama 3 hafta olması nedeni ile sık takviyesi gerekliliği (Fidan & Alkan, 2014).

### **D Vitamininin Sistemler Üzerine Etkileri**

#### **İskelet Sistemi**

Yaşlılık ve iskelet sistemi konusunda ilk akla gelen osteoporoz, kemik güç ve dayanıklılığının azalmasına bağlı olarak artmış kırık riski ile karakterize bir kemik hastalığıdır (Cooper, 1997; Seeman, 2002). Yapılan çalışmalar serum D vitamini eksikliğinin kortikal poroziteye neden olduğunu, D vitamini'nin kemik mineral dansitesini arttırdığını ve osteoporoz kaynaklı kırıkları engellediğini göstermiştir (Haimi & Kremer, 2017; Sundh vd, 2016; Tsuchie vd, 2016). Ayrıca yeterli D vitamini'nin kas gücü ve performansını artırarak yaşlılarda düşme riskini azalttığı gösterilmiştir (Muir & Montero-Odasso, 2011; Haimi & Kremer, 2017). Yaşlılarda kırıklara karşı koruyucu önlemler alındığı gibi, yeni kırıklar oluşmaması için; anti-osteoporotik ilaç kullanımı yanısıra günlük kalsiyum ve D vitamini suplementasyonu önerilmektedir (Chiarello vd, 2016).

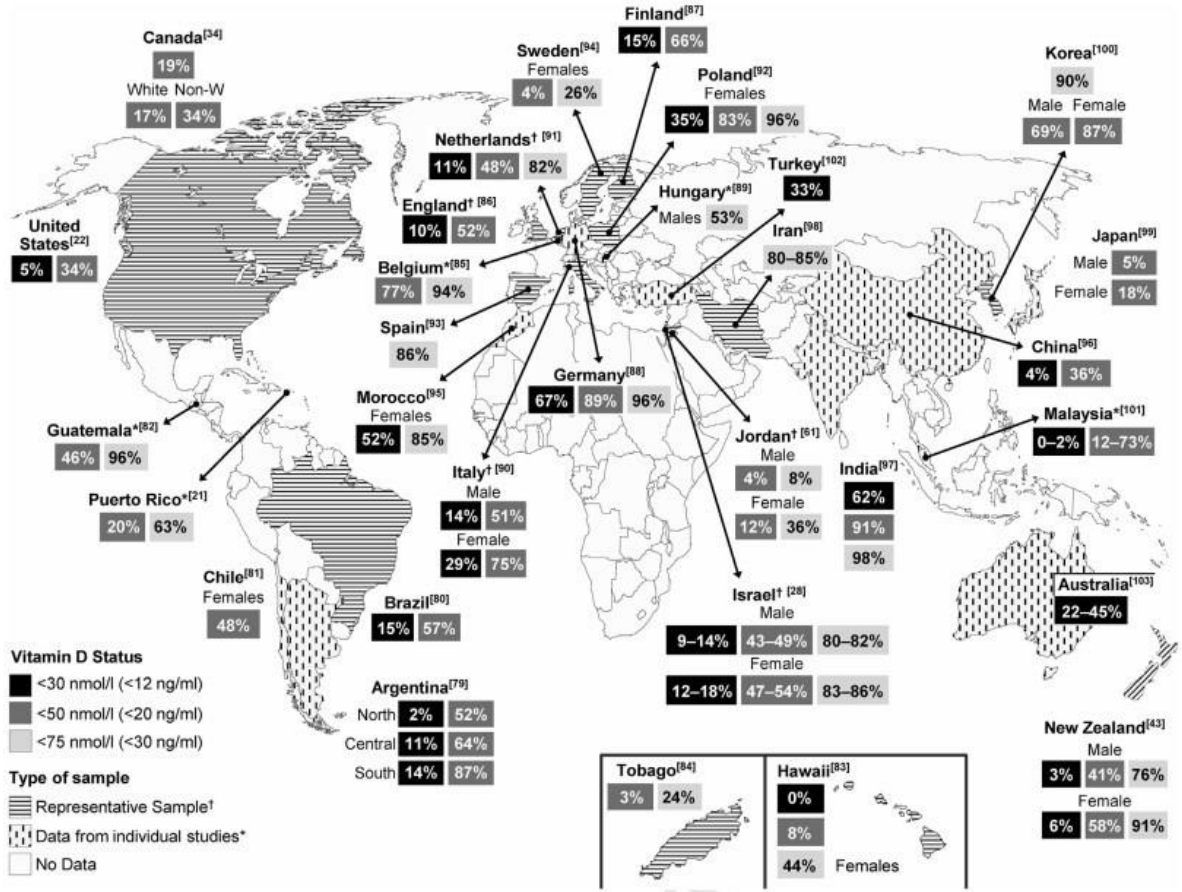


Fig. 6. Prevalence of low vitamin D status in elders worldwide.

Şekil 1: Yaşlılarda D vitamini eksikliği (Maps Nov, 2013)

## Kardiyovasküler Sistem

D vitamini düzeyi düşüklüğünün yaşlılarda birçok kardiyometabolik risk faktörü (Sebekova, Krivosikova, Gajdos & Podracka, 2016), hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu (Dobnig vd, 2008; Giovannucci, Liu, Hollis & Rimm, 2008; Verdoia vd, 2015; Kim vd, 2010), D vitamini seviyesinin kardiyovasküler hastalıklarda genel olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Genç, Sevim, Özen & Yılmaz, 2015). D vitamini replasmanının tedavide etkinliği konusunda yeni çalışmalar yapılması önerilmektedir (Rapson vd, 2017).

## Diabetes Mellitus

Yapılan çalışmalarda; DM'nin patogenezinde ve hastalıktan korunmada D vitamini'nin rolü olduğu (Genç vd, 2015; Turhan İyidir & Eroğlu Altınova, 2012), periferik doku ve hepatositlerdeki serbest yağ asitleri tarafından oluşturulan insülin direncini iyileştirdiği (Zhou vd, 2008), D vitamini düzeyi düşüklüğünün yüksek beden yağı, kan şekeri ve azalmış insülin

sensivitesi düzeyleri ile ilişkili olduğu (Grineva, Karonova, Micheeva, Belyaeva & Nikitina, 2013; Tarcin vd, 2009) gösterilmiştir.

### **Solunum Sistemi**

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı olan koroner arter hastası yaşlı bireylerde D vitamini seviyelerinin belirgin bir şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (Lehouck vd, 2012; Rittayamai, Chuaychoo & Sriwijitkamol, 2012). Tüberküloz hastalarında (Genç vd, 2015) D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir. Bunun yanında viral gribal enfeksiyon sıklığının daha düşük serum D vitamini değerlerinde arttığı saptanmıştır. D vitamini eksikliği durumunda özellikle kış mevsiminde D vitamini'nin indüklediği antimikrobiyosidallere duyarlı üst solunum yolu enfeksiyonları sık görülmektedir (de Sa Del Fiol, Barberato-Filho, Lopes & de Cassia Bergamaschi, 2015; Holick-a, 2004). Kış mevsimindeki D vitamini eksikliği, influenza ve çoğunluğu viral olan solunum yolu enfeksiyonlarının mevsimsel değişimini açıklayabilir (Cannell vd, 2006).

### **Sinir Sistemi**

D vitamini'nin Alzheimer hastalığında amilod plakları azalttığı, multipl skleroz (MS)'de demiyelinizasyonu ve mikroglia aktivasyonu / makrofaj infiltrasyonunu hafiflettiği, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığının patolojisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (Genç vd, 2015; Yu vd, 2011).

### **Sinir Sistemi- Kognisyon**

Düşük D vitamini seviyeleri yaşlı bireylerde azalmış bilişsel fonksiyon ve demans ile ilişkilendirilmiş olsa da bu konudaki çalışmaların sonucu kesin değildir. Vicente ve ark'nın yaptığı çalışmada D vitamini seviyeleri yeterli olan kontrol grubuna kıyasla ciddi D vitamini eksikliği olan bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim, vücut kitle endeksinden bağımsız olarak pek çok kognitif testte olumsuz sonuçlar elde ettikleri görülmüştür (Vicente, Herr, Mahieux & Ankri, 2015; Wilson vd, 2014). Kore'de yaşlılar üzerinde yapılan bir çalışmada da fiziksel aktivite ve D vitamini takviyesinin normal yaşlanma sürecindeki kognitif düşüşü engelleyeceği sonucuna ulaşılmıştır (Ahn & Kang, 2015).

## **Depresyon**

Yapılan çalışmalarda depresyon ve D vitamini seviyeleri arasında ilişki olduğu, depresyondaki yaşlılarda D vitamini seviyelerinin düşük olduğu belirtilmiştir (Genç vd, 2015). Yapılan farklı çalışmalarda D vitamini eksikliğinin depresyonun sebebi değil sonucu olabileceği saptanmıştır (Jovanova vd, 2017; Rabenberg vd, 2016).

## **Göz Hastalıkları**

D vitamini'nin oküler sağlığı korumada önemli rolü olduğu düşünülmekte ve miyopi, retinoblastom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, üveit, glokom gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkisi ve fizyopatolojideki ve potansiyel terapötik roldeki önemi araştırılmaktadır (Genç vd, 2015; Patel & Patel, 2014; Uçar, Sarp, Kırboğa, Adam & Arık, 2015; Yoo, Oh & Hon, 2014)

## **Yağ Dokusu ve Obezite**

D vitamini replasmanının obeziteyi azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Genç vd, 2015; Vimalaswaran vd, 2013; Vitezova vd, 2017). D vitamini yağ dokusunda depolandığı için vücut kitle endeksi yüksekliği ile D vitamini eksikliği sıklıkla beraber saptanmaktadır (Al-Daghri vd, 2017; Guasch vd, 2012). Bu nedenle obez bireylerde D vitamini eksikliği tedavisinde 2- 5 kata kadar D vitamini kullanılması gerekmektedir (Holick, 2007).

## **Karaciğer**

Çin'de 45 yaşın üzerindeki bireylerde D vitamini replasmanının karaciğer yağlanmasını engelleyeceği görülmüştür (Wang vd, 2016). Geriatrik Hepatit C virüs (HCV) genotip 4 hastalarında karaciğer fibrozunun D vitamini seviyeleri, oksidatif stres ve apoptozis ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; kronik hepatit hastalarında karaciğer fibroz oranının D vitamini eksikliği ile ters ilişkili olduğu gösterilerek, D vitamini tedavisinin bu hastalarda olumlu etki oluşturabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Gabr vd,2016).

## **Kanser**

İn vitro çalışmalar calcitriol [1,25(OH)2D3]'ün birçok kanser hücresinde apoptozu stimüle ettiğini ve tümör hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Hayvan çalışmalarında özellikle meme kanserinde D vitamini'nin anjiogenez, invazyon, metastaz ve tümör ilerlemesini durdurduğu saptanmıştır (Haimi & Kremer, 2017). D vitamini

replasmanının insanlarda kanseri, kansere bağlı mortaliteyi önlediği ya da kanser tedavisinde olumlu etkiler oluşturduğu ile ilgili bulgular mevcuttur (Krishnan, Peehl & Feldman, 2003). Ekolojik araştırmalarda solar UVB radyasyonu ile 15 tip neoplazma (mesane, meme, serviks, kolon, endometriyum, özefagus, mide, akciğer, over, pankreas, rektum, böbrek, vulva kanserleri ve Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma) arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (Grant, 2012). Bunlar arasında yaşlılıkta özellikle kolon, prostat ve meme kanseri sık görülmektedir (Krishnan vd, 2003; Krishnan, Trump, Johnson & Feldman, 2012). D vitamini'nin kolorektal kanseri önlenmesi ve / veya tedavisinde etkin olduğuna dair kesin sonuçlar bulunmamakla birlikte (Bikle, 2014), diyetle alınan D vitamini'nin artırılmasının kolorektal adenoma riskinde %11 azalma sağladığı görülmüştür (Wei, Garland, Gorham, Mohr & Giovannucci, 2008). Epidemiyolojik çalışmalar düşük serum D vitamini seviyelerinin birçok kanser türünün gelişmesinde risk faktörü olduğunu göstermişse de D vitamini suplementasyonunun riski azalttığına dair yeterli çalışma yoktur (Idoia vd, 2016). Yetersiz alınan D vitamini'nin prostat kanser riskini arttırdığı, orta seviyeli D vitamini konsantrasyonlarının (yaklaşık olarak 45-70 nmol/L) prostat kanser riskini anlamlı olarak azalttığı, fakat yüksek ya da düşük konsantrasyonda D vitamini'nin özellikle ileri dereceli prostat kanserinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (Genç vd, 2015). Yapılan prelinik çalışmalar kanser hücrelerinin D vitamini'nin farmakolojik dozlardaki aktif metabolitleri maruziyetinde diferansiasyonu uyardığı, büyümeyi durdurduğu, apoptozu uyardığını (Idoia vd, 2016), melanoma nüksünde geciktirici rolü olduğunu ve D vitamini'nin ülserde, primer kutanöz melanomlarda ve nodal mikrometastazları olan hastalarda bazı tedavi seçeneklerinde bulunabileceğini öne sürmektedir (Saw vd,2014). ABD'de her yıl 5 milyon'un üzerinde görülen ve görülme sıklığı artan en yaygın kanser çeşidi olan cilt kanserinin (American Cancer Society-ACA, 2016) farklı türlerinin temel etiyolojik ajanı güneş ışığı olarak kabul edilse de (Bikle, Jiang, Nguyen, Oda & Tu, 2016), yapılan çalışmalarda D vitamini alımının kanser riskini arttırıp arttırmadığı yönünde herhangi bir bağlantı bulunmadığı (Grant,2012), açık hava işlerinde çalışan erişkinlerdeki cilt kanseri melanom'un en ölümcül formlarının en az güneş ışığına maruz kalan bölgelerde olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (Garland, White, Garland, Shaw & Gorham, 1990; Melamed, Michos, Post & Astor,2008).

## Bağışıklık sistemi ve Enfeksiyonlar

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma D vitamini'nin hem doğal hem de kazanılmış immünitede önemli rol oynadığını (Genç vd, 2015; Lin, 2016) ve 25(OH)D düzeyleri ile immün sistem fonksiyonları arasında ilişki bulunduğunu düşündürmektedir (Schwalfenberg, 2011; Tufan vd, 2012). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar tip1 diyabet, multipl skleroz ve enflamatuar bağırsak hastalığı gibi birçok otoimmün hastalıkta immün reaksiyon oluşumunda D vitamini'nin önemli bir anahtar role sahip olduğunu göstermiştir (Haimi & Kremer, 2017). D vitamini'nin hangi mekanizma ile immün sistemi düzenlediği ve doğal ve edinilmiş immünitedeki rolü tam olarak aydınlatılmış değildir (Wei & Christakos, 2015; Piszczatowski & Lents, 2016). Kalsitriol'ün bağışıklık hücreleri ve periferel doku tarafından biyosentezi immünoloji çalışmalarında ilgi çekmekte ve bu molekülün immün fonksiyonu aktif sitokinler benzeri bir yol ile düzenlediği (Adams, 2010), D vitamini'nin doğal bağışıklığı düzenlemesindeki mekanizmanın antimikrobiyal peptid üretimini artırarak bakteri ölümünü sağlaması olduğu düşünülmektedir (Wei & Christakos, 2015). *Helicobakter pylori* enfeksiyonundaki inflamasyonun kontrolünde; D vitamini kullanımı ile *Helicobakter pylori* enfeksiyonlarında % 50'den fazla azalma görüldüğü, D vitamini düzeyi ve uzamış *Clostridium difficile* enfeksiyonları arasında da anlamlı bir ilişki bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Genç vd, 2015). Kritik septik hastalarında serum D vitamini seviyelerinin düşük olduğu tespit edilerek, düşük serum D vitamini seviyeleri ile düşmüş serum katelisinidin (antimikrobiyal peptid) seviyeleri arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Jeng vd, 2009; Kempker vd, 2012). Bu gözlemler D vitamini'nin antimikrobiyal protein seviyelerini konsantrasyon bağımlı olarak düzenlediği hipotezini ve enfeksiyon kontrolünde temel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Lin, 2016). HIV enfeksiyonu olan hastalarda düşük serum D vitamini düzeyi ile mortalite artışı arasındaki ilişki ortaya konularak, D vitamini'nin T hücre fonksiyonlarını indüklediği ve antiviral etkinlikte bulunduğu görülmüştür (Genç vd, 2015). Enflamatuar Bağırsak Hastalıklarının ve Multipl Sklerozun coğrafi dağılım yaygınlığı güneş maruziyeti ile ters orantılı olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır (Simpson, Blizzard, Otahal, Van der Mei & Taylor, 2011; Szilagyi, Leighton, Burstein & Xue, 2014). Ayrıca; D vitamini takviyesinin inflamasyonu baskıladığı, oksidatif stresi artırdığı yönünde çalışmalar mevcut olup, serum D vitamini seviyesinin artmasının total antioksidan kapasiteyi artırıp, CRP seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir (Genç vd, 2015). Premenopozal dönemdeki kadınlarda düşük serum D vitamini seviyelerinin tekrarlayan üriner sistem hastalıkları ile bağlantılı olduğu (Nseir, Taha, Nemarny & Mograbi, 2013), oral D vitamini takviyesinin



üriner sistem hastalıklarında alternatif bir korunma yöntemi olabileceğini düşündürmektedir (Hertting vd, 2010).

## **Ağrı**

D vitamini takviyesinin kronik ağrı tedavisinde yararlı olacağı hipotezi için bilgiler henüz yeterli değildir (Straube, 2009). Birleşik Arap Emirliklerinde kas-iskelet ağrısı ile hastaneye başvuran hastalar üzerine yapılan bir araştırmada 139 kişiden 103'ünde D vitamini eksikliği tespit edilmiş, bu hastalarda D hipovitaminozu tedavisi sonrası % 90 oranında ağrının azaldığı veya kaybolduğu tespit edilmiştir (Badsha, Daher & Ooi Kong, 2009). D vitamini'nin interlökin regülasyonu, tümör nekroze edici faktör ve makrofaj aktivitesi ile anti-enflamatuar etki göstermesi, D vitamini takviyesinin teorik olarak enflamatuar kökenli ağrıda faydalı olacağını düşündürmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, ortalama D vitamini serum değerleri 18 ng/mL saptanan Tip 2 diyabetik polinöropatik hastalarda D vitamini tedavisinin ağrıyı farklı skalalara göre %39.4 ve %48.5 oranında azalttığı gösterilmiştir (Lee & Chen, 2008). Tedavi edici olmasa bile kronik ağrısı olan hastalarda; D vitamini serum düzeyleri düşük olduğundan bu hastalarda D vitamini seviyesine bakılmaksızın günde 50 µg (2.000 IU) D vitamini takviyesi yapılabileceği düşünülmektedir (Kragstrup, 2011).

## **Ölüm**

D vitamini ve ölüm oranlarının kıyaslandığı çalışmaların incelendiğinde 25(OH)D serum seviyeleri ve tüm ölüm nedenlerinin karşılaştırıldığı, 247.574 kişinin dahil edildiği bir araştırmada ters ilişki bulunmuş ve en az ölüm oranlarının 20 -24 ng/mL 25(OH)D seviyelerinde olduğu rapor edilmiştir (Durup vd, 2012). Avrupa ve ABD kohort çalışmalarının dahil olduğu bir çalışmada, uygun D vitamini seviyelerinin yaşlanmayı geciktirdiği ve düşük D vitamini seviyelerinin prematür mortaliteye neden olabileceği sonuçlarına ulaşılmıştır (Schöttker vd, 2014). Yaşlı kadınlarda düşük serum 25(OH)D konsantrasyonlarının kansere bağlı ölümlerde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Wong vd, 2015). 75 yaş üstü 1.044 kadın ile yapılan başka bir çalışmada 50 nmol/L altı 25(OH)D seviyesine sahip olmanın tüm nedenlere bağlı 10 yıllık ölüm oranları ile arasında kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bucheber, McGuigan, Gerdhem, Ridderstråle & Akesson,2016). 2002 yılında Grant 1970- 1994 yılları arasında 566.400 Amerikalı'nın yetersiz solar UVB radyasyonu yüzünden öldüğünü açıklamış, farklı çalışmalarında her yıl ABD'de 50.000- 63.000, İngiltere'de ise 19.000- 25.000 kişinin D vitamini eksikliğinden

dolayı kanserden zamansız öldüğü sonuçlarına ulaşılmış, 13 kanser türünün ise yeterli solar UVB maruziyeti ile azaldığı gösterilmiştir (Grant, 2002; Grant, 2006; Grant, 2011; Holick, 2013).

Uzmanlar arasında D vitamini' nin doğru dozu hakkındaki tartışmalar devam ederken (Brouwer-Brolsma vd, 2013), hayvan modellerinde yüksek doz D vitamini (kalsitriol) ve sentetik analoglarının birçok tümör türünün in vivo büyümesini yavaşlattığı veya durdurduğu görülmüştür (Hughes, Marcinkowska, Gocek, Studzinski & Brown, 2010). Ayrıca 1,25(OH)2D3'ün kültürlenmiş insan keratinositlerinde terminal diferansiasyonda etkinliğinin ve proliferasyonu inhibe ettiğinin gösterilmesi D vitamini analoglarının sedef (*psoriasis*) hastalığı tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır (Reichrath vd, 2016). D vitamini'nin CCN gen ekspresyonu üzerinde etkilerine dair fibrozis ve kanser üzerine yapılan çalışmalarda D vitamini'nin adjuvan bir terapötik ajan olarak kullanılabileceği sonuçlarına ulaşılmıştır (Piszczaowski & Lents, 2016).

## **SONUÇ ve ÖNERİLER**

Derleme çalışmamızda; yaşlılık döneminde sık görülen bazı sorunlar ile hastalıkları da ele alarak ve yapılan çalışmalarla destekleyerek yaşlılarda D vitamini'nin önemi konusuna değindik.

D vitamini'nin yüksek oranda bulunduğu besinler balık yağı, balık, karaciğer, yumurta sarısı, tereyağıdır (Satur, 2017). Ancak daha önce de belirtildiği gibi D vitamini'nin organizma için en önemli kaynağı güneş ışınıdır. Güneş ışınlarından faydalanmanın yolu doğrudan deri temasıdır ve güneş ışını açısı (Zenith açısı): UV 290-315nm olması gerekir (Gogas, 2017). Beyaz tenli bir insanın Haziran ayında öğle vakti 30 dakika (Holick, 2007), kollarının ve bacaklarının (mümkün olduğunda sırt ve karın) haftada 2- 3 kez güneşe maruz kalması yeterli D vitamini üretimini sağlayacaktır (Arash & Holick, 2013). Yüz, insanın güneşe en çok maruz kalan bölgesi olmasına rağmen, vücuda gerekli D vitamini üretimi az olduğundan güneşe maruz kalmasının çok faydası olmayacaktır (Arash & Holick, 2013). Ülkemizde yeterli D vit sentezi için gerekli 1 minimal eritem dozuna ulaşılması (ciltte hafif pembelik) için Nisan-kasım ayları arasındagüneş ışını açısının uygun olduğu 10:00-15:00 saatleri arasında vücudun en az %20 sinin direkt ışın teması olacak şekilde güneşlenilmesi önerilmektedir (Gogas, 2017 )

Günlük D vitamini takviyesinde her 1 µg (40 IU) alım D vitamini seviyelerini 1–2 nmol/L arttırmaktadır. Dolayısıyla, D vitamini seviyesi 20-40 nmol/L olan bir insanda D vitamini

seviyesinin 80 nmol/L'ye ulaşması için 55 µg (2.200 IU) D vitamini takviyesi gerekmektedir (Hathcock, Shao, Vieth & Heaney, 2007). D vitamini takviyesi ve/ veya kullanımı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (Cannell, 2008). Entoksikasyon riski olmadan günlük ne kadar D vitamini alınabileceği halen net değildir. Hathcock ve ark.'ları erişkinler için günlük D vitamini alım dozu güvenli üst sınırının 250 µg (10.000 IU) olacağını bildirirken (Hathcock vd, 2007), Holick ve arkadaşları tarafından 150 ng/dl üzeri D vitamini intoksikasyonu olarak tanımlanır (Holick vd, 2011).

Ayrıca; sarkoidoz, böbrek hastalığı, lösemi, lenfoma, miyelom, hiperparatiroidi hastalıkları ve/veya farklı nedenlerle hiperkalsemi riski olan hastalarda D vitamini kullanımında dikkatli olunmalıdır. Günlük 50 µg (2000 IU) D vitamini reçete edilmeyen ürünlerden karşılanabilir. D vitamini takviyeleri 'vitamin D3(kolekalsiferol)' olarak, sağlıklı bireylerde kalsiyum dahil olmadan alınmalıdır (Kragstrup, 2011).

Gözlemsel çalışmalar 28- 32 ng/mL üzeri D vitamini seviyelerinin; kanserin bazı türleri, mental hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus ve otoimmün hastalıklar riskini azalttığını gösterdiğinden dolayı (Holick, 2007; Holick vd, 2011; Nowson vd, 2012), 25(OH)D'nin iskelet sistemi dışındaki etkilerinin maksimize edilebilmesi için seviyelerinin 28- 40 ng/mL arasında olması gerektiği düşünülmektedir (Bischoff-Ferrari, 2004; Holick, 2007; Holick vd, 2011).

Günümüze kadar deneysel olarak birçok çalışma ile D vitaminin çeşitli hastalıkların tedavisinde etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak hiperkalsemik etkilerinin ortaya çıkmadığı dozlarda diyetle alınan destek D vitamini; damar hastalıkları, DM, MS, ALS, metabolik sendrom gibi bir çok kronik hastalıkta umut vermektedir. Ancak henüz günümüzde D vitamini eksikliğinin tanınma ve tedavisi ile ilgili bir yönerge bulunmamaktadır. Dolayısıyla hangi hastaya, hangi risk faktörleri varlığında ve hangi dozda D vitamini desteği önerilmesi gerektiği konusu ise belirsizdir (Genç vd, 2015). Yaşlılık ve D vitamini ilişkisi konusunda yapılan çalışmalar pek çok konuyu açığa çıkarmış olsa da, halen pek çok bilinmeyen nokta bulunmaktadır ve bu konuda multidisipliner çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- ACA. American Cancer Society. ( 2016). data available at <http://www.cancer.org.cancer>, April, 2016  
updateAdams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb; 95(2):471-8. [PubMed]
- Ahn JD, Kang H. Physical Fitness and Serum Vitamin D and Cognition in Elderly Koreans. *J Sports Sci Med.* 2015 Nov 24;14(4):740-6. eCollection 2015.
- Al-Daghri NM, Torretta E, Capitanio D, Fania C, Guerini FR, Sabico SB, Clerici M, Gelfi C. Intermediate and low abundant protein analysis of vitamin D deficient obese and non-obese subjects by MALDI-profiling. *Sci Rep.* 2017 Oct 3;7(1):12633. doi: 10.1038/s41598-017-13020-z.
- Arash H, Holick M F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013 July ; 88(7): 720–755. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
- Badsha H, Daher M, Ooi Kong K. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin Rheumatol.* 2009 Aug; 28(8):971-3. [PubMed]
- Bikle DD. Vitamin D and cancer: the promise not yet fulfilled. *Endocrine.* 2014 May; 46(1):29-38. [PubMed]
- Bikle D D, Jiang Y, Nguyen T, Oda Y, Tu C. Disruption of Vitamin D and Calcium Signaling in Keratinocytes Predisposes to Skin Cancer. *Front Physiol.* 2016; 7: 296. Published online 2016 Jul 12. doi: 10.3389/fphys.2016.00296. PMID: PMC4940389
- Bischoff-Ferrari Ha, 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 aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004 Sep;80(3):752-8.
- Brouwer-Brolsma EM, Bischoff-Ferrari HA, Bouillon R, Feskens EJ, Gallagher CJ, Hypponen E, Llewellyn DJ, Stoecklin E, Dierkes J, Kies AK, Kok FJ, Lamberg-Allardt C, Moser U, Pilz S, Saris WH, van Schoor NM, Weber P, Witkamp R, Zittermann A, de Groot LC. Vitamin D: do we get enough? A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for vitamin D across Europe. *Osteoporos Int.* 2013 May;24(5):1567-77. doi: 10.1007/s00198-012-2231-3. Epub 2012 Dec 11.
- Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, Ridderstråle M, Akesson K. Association Between Hypovitaminosis D in Elderly Women and Long- and Short-Term Mortality-Results from the Osteoporotic Prospective Risk Assessment Cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2016 May;64(5):990-7. doi: 10.1111/jgs.14087. PMID: 27225355
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006 Dec;134(6):1129-40. Epub 2006 Sep 7.
- Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Jan;9(1):107-18.
- Caravaca-Fontán F, Gonzales-Candia B, Luna E, Caravaca F. Relative importance of the determinants of serum levels of 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2016 Jul 1. pii: S0211-6995(16)30037-6. doi: 10.1016/j.nefro.2016.01.017. [Article in English, Spanish]
- Chiarello E, Tedesco G, Cadossi M, Capra P, Terrando S, Miti A, Giannini S. Surgical prevention of femoral neck fractures in elderly osteoporotic patients. A literature review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016 Jan-Apr;13(1):42-5. doi: 10.11138/cmbm/2016.13.1.042. Epub 2016 May 11. Review. PMID: 27252744 Free PMC Article
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997 Aug 18;103(2A):12S–17S. discussion 17S–19S. [PubMed]

- de Sa Del Fiol F, Barberato-Filho S, Lopes LC, de Cassia Bergamaschi C. Vitamin D and respiratory infections. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Apr 15;9(4):355-61. doi: 10.3855/jidc.5711.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168:1340–1349. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.
- Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8):2644–2652. [PubMed: 22573406]
- Faghih S, Abdolazadeh M, Mohammadi M, Hasanzadeh J. Prevalence of vitamin d deficiency and its related factors among university students in shiraz, iran. *Int J Prev Med.* 2014 Jun;5(6):796-9.
- Fidan F., Alkan B.M. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği Ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2014; 20: 71-74.
- Gabr SA, Alghadir AH, Allam AA, Ajarem J, Al-Basher G, Abdel-Maksoud MA, Ghfar AA, Aboud A. Correlation between vitamin D levels and apoptosis in geriatric patients infected with hepatitis C virus genotype 4. *Clin Interv Aging.* 2016 May 4;11:523-33. doi: 10.2147/CIA.S104599. eCollection 2016.
- Garland FC, White MR, Garland CF, Shaw E, Gorham ED. Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S. Navy. *Arch Environ Health.* 1990; 45(5):261–267. [PubMed: 2256710]
- Genç A, Sevim D G, Özen AT, Yılmaz G. D Vitamini'nin Çeşitli Hastalıklardaki Nadir Kullanım Alanları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2015, 68 (2). DOI: 10.1501/Tıpfak\_000000890
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174–1180. doi: 10.1001/archinte.168.11.1174.
- Gogas D. <http://www.gunceltipdernegi.org/pdf/dahiliye-klinikleri/Dilek-Gogas.pdf>. Erişim tarihi: 26.02.2017.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002; 94(6):1867–1875. [PubMed: 11920550]
- Grant WB. Lower vitamin-D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. *J Natl Med Assoc.* 2006; 98(3):357–364. [PubMed: 16573299]
- Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(9):1016–1026. [PubMed: 21731036]
- Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res.* 2012; 32(1):223–236. [PubMed: 22213311]
- Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging* 2013;5:575–81.
- Guasch A, Bulló M, Rabassa A, Bonada A, Del Castillo D, Sabench F, Salas-Salvadó J. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Dec 11;11:149. doi: 10.1186/1475-2840-11-149.
- Haimi M, Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country. *World J Clin Pediatr.* 2017 Feb 8;6(1):1-9. doi: 10.5409/wjcp.v6.i1.1. eCollection 2017.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan; 85(1):6-18. [PubMed]

- Hertting O, Holm Å, Lüthje P, Brauner H, Dyrdak R, Jonasson AF, Wiklund P, Chromek M, Brauner A. Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One*. 2010 Dec 14;5(12):e15580. doi: 10.1371/journal.pone.0015580.
- Holick, MFA. Sunlight and Vitamin D for Bone Health and Prevent of Autoimmune Diseases, Cancers and Cardiovascular Disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
- Holick MFB. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Mar;79(3):362-71.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19; 357(3):266-81. [PubMed]
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38(1):141–160. [PubMed: 22525849]
- Holick MF. Vitamin d, sunlight and cancer connection. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013; 13(1):70–82. [PubMed: 23094923]
- Hughes PJ, Marcinkowska E, Gocek E, Studzinski GP, Brown G. Vitamin D3-driven signals for myeloid cell differentiation--Implications for differentiation therapy. *Leuk. Res*. 2010;34:553–565. doi: 10.1016/j.leukres.2009.09.010. [PMC free article]
- Idoia G, Alberto M, Inés G, Guillermo R, Carolina V, Isidro S. Could Vitamin D Analogues Be Used to Target Leukemia Stem Cells? *Int J Mol Sci*. 2016 Jun; 17(6): 889. Published online 2016 Jun 6. doi: 10.3390/ijms17060889. PMID: PMC4926423
- Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009 Apr 23;7:28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
- Jovanova O, Aarts N, Noordam R, Carola-Zillikens M, Hofman A, Tiemeier H. Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Mar;135(3):185-194. doi: 10.1111/acps.12689. Epub 2017 Jan 25.
- Kempker JA, Han JE, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. *Dermatoendocrinol*. 2012 Apr 1;4(2):101-8. doi: 10.4161/derm.19859.
- Kim MK, Il Kang M, Won Oh K, Kwon HS, Lee JH, Lee WC, Yoon KH, Son HY. The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Sep;73(3):330-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03798.x. Epub 2010 Feb 23.
- Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res*. 2008 Mar;127(3):256-62.
- Kragstrup TW. Vitamin D supplementation for patients with chronic pain. *Scand J Prim Health Care*. 2011 Mar; 29(1): 4–5. Published online 2011 Mar. doi: 10.3109/02813432.2010.530738. PMID: PMC3347929
- Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: regulation of targeted gene expression. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003;88: 363-371.
- Krishnan A.V., Trump D.L., Johnson C.S., Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Rheum. Dis. Clin. N. Am*. 2012;38:161–178. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.014. [PubMed]
- Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 14; 168(7):771-2. [PubMed]

- Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, Decallonne B, Bouillon R, Decramer M, Janssens W.  
*High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial, Ann Intern Med, 2012 Jan 17;156(2):105-14. doi: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004.*
- Lin R. *Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signalling, and Innate Immunity, Biomed Res Int, 2016; 2016: 1375858. Published online 2016 Jun 15. doi: 10.1155/2016/1375858. PMID: PMC4925964*
- MacLaughlin J, Holick MF. *Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3, J Clin Invest, 1985 Oct;76(4):1536-8.*
- Maps Nov 2013. *Vitamin D deficiency is a major global public health problem, <http://www.vitamindwiki.com/Vitamin+D+deficiency+is+a+major+global+public+health+problem+%E2%80%93+Maps+Nov+2013>(erişim tarihi: 26.02.2017)*
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. *25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population, Arch Intern Med, 2008; 168(15):1629–1637. [PubMed: 18695076]*
- Muir SW, Montero-Odasso M. *Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis, J Am Geriatr Soc, 2011; 59(12): 2291–2300. [PubMed: 22188076]*
- Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. *The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women, Int J Infect Dis, 2013;17:e1121–e1124. doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.007. [PubMed]*
- Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, Seibel MJ, Mason RS; Working Group of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia, *Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement, Med J Aust, 2012 Jun 18;196(11):686-7.*
- Palacios C, Gonzalez L. *Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol, 2014 Oct; 144 Pt A:138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003. Epub 2013 Nov 12.*
- Patel K, Patel S. *Angle-closure glaucoma, Dis Mon, 2014;60:254-62.*
- Piszczałowski RT, Lents NH. *Regulation of the CCN genes by vitamin D: A possible adjuvant therapy in the treatment of cancer and fibrosis, Cell Signal, 2016 Oct;28(10):1604-13. doi:10.1016/j.cellsig.2016.07.009. Epub 2016 Jul 25.*
- Rabenberg M, Harisch C, Rieckmann N, Buttery AK, Mensink GB, Busch MA. *Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1), J Affect Disord, 2016 Jun 15;204:92-98. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.034. PMID: 27341425)*
- Rapson IR, Michos ED, Alonso A, Hirsch AT, Matsushita K, Reis JP, Lutsey PL. *Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with incident peripheral artery disease among white and black adults in the ARIC study cohort. Atherosclerosis. 2017 Jan 16;257:123-129. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.016. [Epub ahead of print]. PMID:28131046*
- Reichrath J, Zouboulis CC, Vogt T, Holick MF. *Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: An historical view and Outlook, Rev Endocr Metab Disord, 2016 Jul 22.*
- Rittayamai N, Chuaychoo B, Sriwijitkamol A. *Prevalence of osteoporosis and osteopenia in Thai COPD patients, J Med Assoc Thai, 2012; 95(8):1021–1027. International Journal of COPD*
- Samur G. *Vitaminler, Mineraller ve Sağlığımız. <http://diyabet.gov.tr/>*

content/files/yayinlar/kitaplar/beslenme\_bilgi\_serisi\_2/b2.pdf. Erişim tarihi: 26.02.2017

- Saw RP, Armstrong BK, Mason RS, Morton RL, Shannon KF, Spillane AJ, Stretch JR, Thompson JF, Adjuvant therapy with high dose vitamin D following primary treatment of melanoma at high risk of recurrence: a placebo controlled randomised phase II trial (ANZMTG 02.09 Mel-D), *BMC Cancer*, 2014 Oct 24;14:780. doi: 10.1186/1471-2407-14-780.
- Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot Ld, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena JM, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njølstad I, Mathiesen EB, Kubínová R, Paják A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulos A, Boffetta P, Brenner H. Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States, *BMJ*, 2014 Jun 17;348:g3656. doi: 10.1136/bmj.g3656.
- Schwalzberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency, *Mol Nutr Food Res*, 2011;55:96–108. doi: 10.1002/mnfr.201000174. [PubMed]
- Sebekova K, Krivosikova Z, Gajdos M, Podracka L. Vitamin D status in apparently healthy medication-free Slovaks: Association to blood pressure, body mass index, self-reported smoking status and physical activity, *Bratisl Lek Listy*, 2016;117(12):702-709. doi: 10.4149/BLL\_2016\_135.
- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 2002;359:1841–1850. [PubMed]
- Signori C, Zalesin KC, Franklin B, Miller WL, McCullough PA. Effect of gastric bypass on vitamin D and secondary hyperparathyroidism. *Obes Surg*, Springer link, 2010 Jul;20(7):949-52. doi: 10.1007/s11695-010-0178-z.
- Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, *Bmj journal*, 2011 Oct; 82(10):1132-41. [PubMed] [Ref list]
- Straube S, Andrew Moore R, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain *Pain*, Ovid, 2009 Jan; 141(1-2):10-3. [PubMed]
- Sundh D, Mellström D, Ljunggren Ö, Karlsson MK, Ohlsson C, Nilsson M, Nilsson AG, Lorentzon M. Low serum vitamin D is associated with higher cortical porosity in elderly men, *J Intern Med*, 2016 Nov;280(5):496-508. doi: 10.1111/joim.12514. Epub 2016 May 15.
- Szilágyi A, Leighton H, Burstein B, Xue X. Latitude, sunshine, and human lactase phenotype distributions may contribute to geographic patterns of modern disease: the inflammatory bowel disease model, *Clin Epidemiol*, 2014; 6():183-98. [PubMed]
- Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, Toprak A, Yazici D, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects, *J Clin Endocrinol Metab*, 2009 Oct;94(10):4023-30. doi: 10.1210/jc.2008-1212. Epub 2009 Jul 7.
- Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status, *Acta Derm Venereo*, 2011;91(2):115-124. (PubMed)
- Tsuchie H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Senma S, Narita Y, Miyamoto S, Hatakeyama Y, Sasaki K, Shimada Y. Factors related to curved femur in elderly Japanese women, *Ups J Med Sci*, 2016 Aug;121(3):170-3. doi: 10.1080/03009734.2016.1185200. Epub 2016 May 26.
- Tufan F, Kıran B, Şahin Z, Çıplak M, Kıran V, Turan A, Saka B, Bahat Öztürk G, Akın S, Tufan A, Badur S, Karan MA. Yaşlı Bireylerde 25-OH-D Vitamini Düzeyleri ile Lenfosit Alt Tiplerinin İlişkisi. *İç Hastalıkları Dergisi* 2012; 19: 47-58. [http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu\\_folder/2012-01/html/2012-19-1-047-058.htm](http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2012-01/html/2012-19-1-047-058.htm)



- Turhan İyidir Ö, Eroğlu Altınova A. Vitamin D ve Diabetes Mellitus, *Turk J Endocrinol Metab*, 2012;16: - D  
Oİ: 10.4274/Tjem.1968. www.turkjem.org/makale\_3409/Vitamin-D-Ve-Diabetes-Mellitus
- Uçar M, Sarp Ü, Kırboğa K, Adam M, Arık H. O. Postmenopozal Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğu ve D Vitamini Düzeylerinin Göz İçi Basıncı Değerleri ile İlişkisi, *Turk J Osteoporos*, 2015; 21: 1-4
- Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Di Giovine G, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, Novara  
Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of gender difference on vitamin D status and its  
relationship with the extent of coronary artery disease, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015 May;  
25(5):464-70. [PubMed]
- Vicente P, Herr M, Mahieux F, Ankri J. Vitamin D and neuropsychological assessment of cognitive functions: a  
study of their relationships in a sample of 244 patients attending a memory clinic, *Geriatr Psychol  
Neuropsychiatr Vieil*, 2015 Dec;13(4):452-61. doi: 10.1684/pnv.2015.0579.
- Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston  
DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandenput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis  
J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci  
L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell  
BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT  
Consortium, Streeten EA, Theodoratou E, Jula A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky  
SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouwehand WH, Kraft P, Cooper C, März W, Power C, Loos  
RJ, Wang TJ, Järvelin MR, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen  
E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian  
randomization analysis of multiple cohorts, *PLoS Med*, 2013;10(2):e1001383. doi:  
10.1371/journal.pmed.1001383. Epub 2013 Feb 5.
- Vitezova A, Muka T, Zillikens MC, Voortman T, Uitterlinden AG, Hofman A, Rivadeneira F, Kiefte-de Jong  
JC, Franco OH. Vitamin D and body composition in the elderly, *Clin Nutr*, 2017 Apr;36(2):585-  
592. doi: 10.1016/j.clnu.2016.04.017. Epub 2016 May 14.
- Wang D, Lin H, Xia M, Aleteng Q, Li X, Ma H, Pan B, Gao J, Gao X. Vitamin D Levels Are Inversely Associated  
with Liver Fat Content and Risk of Non Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Middle-Aged and  
Elderly Population: The Shanghai Changfeng Study, *PLoS One*, 2016 Jun 10;11(6):e0157515. doi:  
10.1371/journal.pone.0157515. eCollection 2016.
- Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma:  
a meta-analysis, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American  
Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*,  
2008;17(11):2958-69. PubMed PMID: 18990737.
- Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D,  
*Nutrient*, 2015 Oct; 7(10): 8251–8260. Published online 2015 Sep 24. doi: 10.3390/nu7105392.  
PMCID: PMC4632412
- Wilson VK, Houston DK, Kilpatrick L, Lovato J, Yaffe K, Cauley JA, Harris TB, Simonsick EM, Ayonayon  
HN, Kritchevsky SB, Sink KM; Health, Aging and Body Composition Study. Relationship between 25-  
hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: the Health, Aging and Body Composition  
Study, *J Am Geriatr Soc*, 2014 Apr;62(4):636-41. doi: 10.1111/jgs.12765. Epub 2014 Mar 17.
- White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity, *Infect Immun*, 2008  
Sep;76(9):3837-43. doi: 10.1128/IAI.00353-08. Epub 2008 May 27.
- Wong G, Lim WH, Lewis J, Craig JC, Turner R, Zhu K, Lim EM, Prince R. Vitamin D and cancer mortality in  
elderly women, *BMC Cancer*, 2015 Mar 8; 15():106. [PubMed]
- Yoo TK, Oh E, Hong S. Is vitamin D status associated with open-angle glaucoma? A cross-sectional study from  
South Korea, *Public Health Nutri*, 2014;17:833-43.
- Yu J, Gattioni-Celli M, Zhu H, Bhat NR, Sambamurti K, Gattioni-Celli S, Kindy MS. Vitamin D3-

- enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A $\beta$ PP transgenic mice, J Alzheimers Dis, 2011;25(2):295-307. doi: 10.3233/JAD-2011-101986.*
- Zhou Q, Hou F, Guo Z, Liang M, Wang G, Zhang X. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells, *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*, 2008;24(6):459–64. doi: 10.1002/dmrr.873 [PubMed]
- Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action, *Nutrient*, 2010 Apr;2(4):408-25. doi: 10.3390/nu2040408. Epub 2010 Mar 25.