

D vitamini: Yapısı, Sentezi ve Çeşitli Hastalıklardaki Önemi ***Vitamin D: Structure, Synthesis and Importance in Various Diseases***

¹Eda Pelin Terli, ¹Firdevs Mucuk, ¹Can Uluçay, ¹N. İrem Kılıç, ¹Mine Akkır,
¹Olçay Atılğan, ¹Enes Özgün, ²Selda Kabadere

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2. Sınıf Öğrencisi, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Vitaminler vücudumuzda çeşitli biyokimyasal işlevler için gereklidirler. D vitamini, yağda çözünen ve depolanabilen vitamin grubunda olup hormona benzer birçok göreve sahiptir. D vitamini organizmada sınırlı olarak üretilip depolanmaktadır; güneşten gelen ultraviyole B ışınları en güçlü kaynağı oluşturmaktadır. D vitamini deride yaz aylarında güneşin ultraviyole ışığının etkisiyle sentezlenir veya gıdalardan, özellikle de yağlı balıklardan elde edilir. Yeterince ultraviyole ışını alamamak ve deriyle temasının engellenmesi D vitamini sentezinin yetersiz olmasına neden olmaktadır. Sentezinde önce karaciğerde 25-hidroksivitamin D [25(OH)D]'ye sonra böbrekte 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D]'ye dönüştürülür; sadece aktif metabolit hücreye girebilir ve D vitamini reseptörüne bağlanabilir. Ardından kalsiyum bağlayıcı protein gibi duyarlı bir gen üzerinden etkisini gösterebilir. 1,25(OH)2D üretimi paratiroid hormonu tarafından uyarılır ve kalsiyum miktarı arttığında azalır. D vitamini araştırmalarındaki son gelişmeler, kas-iskelet sistemi dışındaki birçok vücut sistemi üzerinde faydalı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca son yıllarda elde edilen bilgiler, D vitamini yetersizliğinin kanser, diyabetes mellitus ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve şizofreni görülme sıklığını arttırdığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, sağlık için çok önemli görevlere sahip bu vitaminin yeterli miktarda alınmaması ciddi sağlık problemlerine neden olabilmektedir. Ayrıca güneş gören bir coğrafyada bulunmamıza rağmen maalesef toplumumuzda D vitamini düzeyinin genel olarak düşük olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, optimum D vitamini düzeyine sahip olmak sadece kemik sağlığı açısından değil genel sağlık durumunun sürdürülebilmesi için de son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: 1,25 dihidroksikolekalsiferol, kanser, diyabetes mellitus, obezite, şizofreni, osteomalazi.

Terli EP, Mucuk F, Uluçay C, Kılıç Nİ, Akkır M, Atılğan O, Özgün E, Kabadere S. 2019. D vitamini: Yapısı, Sentezi ve Çeşitli Hastalıklardaki Önemi, Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi

Abstract: Vitamins are required for various biochemical functions in our body. Vitamin D is fat-soluble and can be stored; it has similar functions to hormones. Vitamin D is produced and stored as limited in the organism; The ultraviolet B rays from the sun constitute the strongest source. Vitamin D is synthesized in the skin by the action of the sun's ultraviolet light in summer or is derived from foods, especially fatty fish. Inadequately receiving ultraviolet rays and preventing contact with the skin causes inadequate vitamin D synthesis. After hydroxylation in the liver into 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and kidney into 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D), the active metabolite can enter the cell, bind to the vitamin D-receptor and subsequently to a responsive gene such as that of calcium binding protein. The production of 1,25(OH)2D is stimulated by parathyroid hormone (PTH) and decreased by calcium. Recent advances in vitamin D research indicate that this vitamin has beneficial effects on several body systems other than the musculoskeletal system. Moreover, the information obtained in recent years suggests that vitamin D deficiency increases the incidence of autoimmune diseases such as cancer, diabetes mellitus and multiple sclerosis, cardiovascular diseases, obesity and schizophrenia. Therefore, inadequate intake of this vitamin with very important functions for health can cause serious health problems. In addition, although we are in a sun-facing geography, unfortunately our society has low levels of vitamin D in general. As a result, having an optimum vitamin D level is important not only for bone health but also for maintaining a general health condition.

Keywords: 1,25 dihydroxycholecalciferol, cancer, diabetes mellitus, obesity, schizophrenia, osteomalacia.

Terli EP, Mucuk F, Uluçay C, Kılıç Nİ, Akkır M, Atılğan O, Özgün E, Kabadere S. 2019. Vitamin D: Structure, Synthesis and Importance in Various Diseases, The Research Journal of Medicine Turkish Students

ORCID ID of the authors: E.P.T. 0000-0002-8414-767X, F.M. 0000-0002-3494-753X, C.U. 0000-0002-8155-6339, N.İ.K. 0000-0001-7484-284X, M.A. 0000-0001-7772-1066, O.A. 0000-0002-4204-5157, E.Ö. 0000-0002-9626-6107
S.K. 0000-0002-9589-0063

1. Giriş

Vitaminler vücudumuzda çeşitli biyokimyasal işlevler için gereklidirler. D vitamini organizmada sınırlı olarak üretilip depolanmaktadır; güneşten gelen ultraviyole B ışınları en güçlü kaynağı oluşturmaktadır. Yeterince ultraviyole ışını alamamak ve deriyle temasının engellenmesi D vitamini sentezinin yetersiz olmasına neden olmaktadır. Bu vitaminin ihtiyaç duyulduğu çok altında ya da üzerinde olması bazı sorunlar meydana getirmektedir (1).

D vitamini kimyası

7-dehidrokolesterol güneş ışığının etkisi ile deride hızla previtamin D₃'e dönüşmekte, ardından yavaş yavaş kolekalsiferol olarak ta isimlendirilen D₃ vitamini oluşmaktadır. Ancak bu aşamada herhangi bir faydası yoktur. Aktifleşebilmesi için ilk olarak, karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksikolekalsiferole [25(OH)D] dönüştürülmesi gerekir. Buna vücutta vitamin deposu şekli de denilmektedir. İkinci aşama ise böbreklerde 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1,25 dihidroksikolekalsiferole [1,25(OH)2D] dönüştürülmesidir. Bu D vitamininin aktif formudur (2).

1,25 dihidroksikolekalsiferol, vücutta hemen her hücrede bulunan vitamin D reseptörü ile etkileşime girer. Bu sayede kalsiyum taşınması dahil bir çok genin ifadenmesini değiştirir. Bunlardan bir grubu kalbindin-D proteinleri ailesidir. Kalbindin-D'ler insan bağırsağı, beyni ve böbreklerinde bulunmaktadır. Temel etkisi, bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini ve böbreklerden kalsiyum ve fosfor geri emilimini arttırması ve kemiklerde kalsiyum ve fosfor tuzlarının çökmesini (mineralizasyon) arttırmasıdır (2). Görevleri:

Bağırsak epitel hücrelerinde kalsiyum bağlayıcı proteinlerin artmasını sağlamakta ve kalsiyum emilimini arttırmaktadır.

Sindirim sistemiyle alınan kalsiyumun ve fosforun emilimini arttırır. Kemiklerde kalsiyum birikimine yardım eder.

Büyüme çağındaki çocukların, bebeklerin kemik gelişimini ve dişlerinin sağlıklı büyümesini, normal şekilde gelişmesini sağlamaktadır.

Yaşlılar için özellikle önemlidir. Alınan D vitamini kasların güçlenmesini sağlar ve düşme sonucu oluşacak kırılmaları azaltır, kemik sağlığını korur. Kas ve sinir sisteminin dengesini sağlar.

Enfeksiyonlara karşı vücudu korur, direncini artırır, yeni deri hücrelerinin oluşmasını sağlar, kanserli hücrelerin büyümesini engeller ve yok olmasına yardımcı olur.

Kalp kasının güçlenmesini sağlar, kalp atışının düzenli olmasını sağlar. Tiroid bezi fonksiyonları ve kan pıhtılaşması için önemlidir.

D vitamini kaynaklarının en önemlisi güneş ışınları olmakla beraber, D vitamini birçok besinde de bulunur. Bunlar, somon, uskumru, kılıç balığı, alabalık, ton balığı ve sardalya gibi yağlı balıklar, peynir, tereyağı, yumurta, mantar, maydonoz, yulaf gibi besinlerdir (2).

D vitamini eksikliğine neden olan faktörler

Güneş ışığından yeterince faydalanmamak şehirleşme ile görülen problemlerin başında yer almaktadır. Kapalı giyinme, güneş koruyucularının aşırı kullanımı, ulaşım için yürümenin tercih edilmemesi D vitamini eksikliğine neden olmaktadır. Besinler yoluyla D vitamini alımının yetersiz olması ve çeşitli böbrek hastalıklarında D vitamininin aktif hale dönüştürülebilmesi, çeşitli karaciğer hastalıklarında yine vitaminin dönüştürülebilmesi D vitamini eksikliğine neden olmaktadır. Ayrıca pankreas enzimlerinde eksiklik, çeşitli zayıflama ve bağırsak ameliyatları da D vitamini emilimini bozabilir. Bazı epilepsi ilaçları ve böbreklerde D vitamininin aktifleşmesi için gerekli olan enzim ve reseptörlerdeki genetik bozukluklar da D vitamini yetersizliğine neden olabilmektedir (3).

D vitamini eksikliğinden korunmak için haftada en az iki gün on beş dakikadan az

olmayacak şekilde yüz, eller, kollar veya sırt açıkta kalacak şekilde güneşlenmek gerekir. Özellikle somon, uskumru, sardalya ve ton balığı yüksek oranda D vitamini içerdiğinden haftada iki gün balık ile beslenmek önemlidir. Süt ve süt ürünleri, tahıl ürünleri ve karaciğer diğer önemli kaynak olduğundan bu ürünlerin düzenli olarak tüketilmesine özen gösterilmelidir (4).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda toplumda sık karşılaşılan bir hastalık olan hipertansiyon yani arteriyel kan basıncı yüksekliğinin düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bir bölümü otoimmün kökenli olan romatolojik hastalıkların D vitamini eksikliği ile ilişki olduğu düşünülmektedir. İmmün sistemin temel hücrelerinden olan monosit ve lenfositlerin görevlerini yerine getirebilmeleri için aktif 1,25 dihidroksikolekalsiferole ihtiyaçları vardır. Ayrıca fagositoz olayı D vitamini ile etkin hale getirilmekte ve böylece bakteri, virüs ve mantarlara karşı daha güçlü bir savunma oluşturulmaktadır. D vitamini ve kas gücü arasında da yakın bir ilişki olduğu düşünülmekte, düşük D vitamini kas gücünü azaltmaktadır. Ayrıca bilimsel veriler, D vitamini yetersizliğinin kanser, diyabetes mellitus ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve şizofreni görülme sıklığını arttırdığını ortaya koymaktadır (5).

D vitamini ve kanser

Son yıllarda yapılan araştırmalarda birçok kanser türü ile düşük D vitamini düzeyi arasında ilişki gösterilmiştir (6-14).

Mesane kanseri

Dunn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yetersiz D vitamini düzeyinin mesane kanseri riskini arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca transisyonel epitel hücrelerinin fonksiyonel D vitamini sinyalizasyonuna sahip olduklarını ve bu hücrelerin bölgesel immün hücrelerini uyarmak için 1,25(OH)2D sentezlediklerini göstermişlerdir ve sonuçta mesanede optimum immün düzenlemeyi sürdürmek için uygun miktardaki serum 25(OH)D'nin mesane epitel hücrelerindeki 1,25(OH)2D'nin doğrudan

sentezi için gerekli olduğunu önermişlerdir (6).

Kolon kanseri

Kanda D vitamini düzeyi yüksek kişilerin kolon kanserine karşı bağışıklığının daha güçlü olduğu ve kolon kanseri riskinin azaldığı ortaya konmuştur (7).

Meme kanseri

50 ng/ml üzerinde D vitamini içeren kadınların meme kanserine yakalanma riski yarı oranda azalmaktadır. Daha önceden meme kanseri geçirmiş kadınların 50 ng/ml üzerinde D vitamini seviyesinin sağlanması tedaviyi olumlu etkilemektedir. Bu fayda özellikle menopoza girmemiş kadın hastalarda daha fazladır (8).

Prostat kanseri

Prostat kanseri tanısı alan bireylerde D vitamini düzeyinin normalin altında olduğu tespit edilmiştir (9,10) ve D vitamini takviyesinin kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları ile birlikte hastanın sağ kalımı ve tümör gelişimi üzerine olumlu etkileri olabileceği ortaya konmuştur (11).

Pankreas kanseri

Persons ve arkadaşları yaptıkları in vitro çalışmada (2010) kanserli pankreas hücrelerini kullanmışlar ve 1,25(OH)2D'nin kanser hücrelerinin büyümesini güçlü bir şekilde önlediğini göstermişlerdir (12). İlave olarak, Ohlsson ve arkadaşları (2004) D vitamini analoglarının pankreas kanser hücre sayılarında azalmaya neden olduğunu ortaya koymuşlardır (13).

D vitamini kanser hücreleri üzerindeki olumsuz etkilerini, programlanmış hücre ölümü diğer deyişle apoptosis ile göstermektedir. Kemoterapötik ilaçlarla tümörlü hücrelerde apoptosis yolunun aktivasyonunda olduğu gibi D vitamini de tümörlü hücrelerin yok edilmesinde temel mekanizma olarak apoptosis kullanmaktadır. Bu amaçla apoptosis karşıtı proteinlerin ifadenmesini inhibe ederek veya apoptosisı oluşturan proteinlerin

ifadelenmesini sağlayarak, apoptosisi uyarmaktadır (14).

D vitamini ve Diabetes Mellitus (DM)

Günümüzde gelişen teknolojik imkanlarla yeni klinik çalışmalar ortaya konmuştur ve D vitamini eksikliği ile DM hatallığı arasında bir bağlantı olduğu düşüncesi doğmuştur. Diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğine sık rastlanmaktadır. Diyabet üzerindeki güçlü etkileri açısından D vitamini, hem tip 1 hem de tip 2 DM'nin önlenmesinde umut verici olarak değerlendirilmektedir. D vitamini koruyucu etkilerini kalsiyum metabolizması ve immün sistem üzerinden gerçekleştirmektedir (15,16). D vitamininin pankreasın beta hücreleri üzerine doğrudan etkisi olabileceği de düşünülmektedir. D vitamini ile DM arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada D vitamininden fakir bir diyetle beslenen hayvanların ikinci ayda insülin salınımında azalma ve glukoz intoleransının geliştiği gösterilmiştir (17). Yine bir çalışmada yaşamlarının ilk yılında 2000 IU D vitamini alan çocuklarda Tip 1 DM oluşma riskinin % 78 azaldığı gösterilmiştir. D vitamininin Tip 1 DM'yi önleme üzerindeki etkinliği birçok çalışmada gösterilse de mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. D vitamininin aktif formunun hedef hücrelerde insülin duyarlılığını artırdığı, beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, beta hücrelerini zararlı immün hasarlardan koruduğu konusunda çeşitli varsayımlar bulunmaktadır (18).

D vitamini ve Obezite

Günümüzde obezite artmakta olan önemli bir sorundur. Özellikle obez bireylerin D vitamini eksikliği varsa risk altında olduğu düşünülmektedir. Hareket azlığı nedeniyle doğrudan güneş ışığından daha az yararlanma gibi faktörlerden dolayı düşük D vitamini seviyelerinin olduğu düşünülmektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada aşırı kilolu ve hipovitaminozlu kişilerde D vitamini takviyesinin bir kilo kaybı programı ile birlikte, obez sağlıklı bireylerde insülin duyarlılığını önemli ölçüde geliştirdiği bulgusu elde edilmiştir. (19) 25 hidroksivitamin D ile antropometrik

parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırma sonucunda, obez olmayan bireylerde 25(OH)D konsantrasyonu ile bacak kalınlığı arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir (20). Kanada'da 6 ila 17 yaş arasındaki çocuklar ile yapılan çalışmada 25(OH)D'nin adipozite ve serum konsantrasyonları arasındaki ters ilişkiyi doğrulamıştır (21). Singapur'da ardışık 111 hasta üzerinde yapılan araştırmada antropometrik veriler (insan vücudun boyutları), vücut kütle indeksi, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi verileri ile 25-hidroksivitamin D ve diğer kemik yıkma belirteçleri verileri karşılaştırılmış, 25 (OH) D düzeyi ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle çok etnikli Singapur'da daha geniş bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi olanlar ile kilolu ve obez deneklerin rutin taramasının yapılması gerekliliği düşünülmüştür (22). D vitamini eksikliği ile birlikte adipoz doku artışı gözlenmesinin D vitamini eksikliğinin obezitenin önemli bir nedeni olduğunu düşündürmektedir.

D vitamini ve Şizofreni

Şizofreni mental fonksiyonlarda, duygulanımda, davranışlarda bozulmalarla karakterize bir hastalıktır. Toplumun yaklaşık % 1'ini etkilemektedir. İşitsel ve görsel varsanılar, sanrılar, uyarılara duygularla yanıt veremediği kısıtlanma, konuşmanın akıcılığındaki bozukluk, amaçlı davranışları başlatmadaki güçlük ve isteksizlik belli başlı belirtilerdir. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin beyin birçok bölgesinde bulunduğu gösterilmiştir. İnsan beyninde 1 α -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesi merkezi sinir sisteminin, D vitamininin inaktif formülü olan 25 hidroksi vitamin D'den aktif olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol sentezleyebileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle merkezi sinir sistemindeki serum 25(OH)D seviyesi, aktif D vitamini sentezini etkileyebilecektir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada doğumunun ilk yılında D vitamini verilen bebekler ile verilmeyenler kıyaslanarak destek alanlarda ileriki yıllarda şizofreni sıklığı ve riskte anlamlı derecede düşüş ortaya konmuştur. Diğer bir çalışmada, 25(OH)D düzeyleri 3. trimesterdeki annelerin kanında

çalışılmış ve bebekleri 30 yaşlarına kadar takip edilmişlerdir. Şizofreni gelişen çocukların annelerinin 25(OH)D düzeyleri şizofreni görülmeyenlerle kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu ortaya konmuştur. Erken yaşlarda görülen D vitamini eksikliğinin birçok psikiyatrik hastalığın (otizm, şizofreni, multipl skleroz, Parkinson Alzheimer, vb) görülme sıklığında yükselmeye neden olabileceği düşünülmüştür (23,24). Bu bilgilere rağmen nöropsikiyatrik hastalıkların fizyopatolojileri ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişki kesin bir biçimde aydınlatılamamıştır. Konuyu aydınlatmak için daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

D vitamini ve Osteomalazi, Raşitizm

Fosfor ve kalsiyum kemiklerde mineralizasyonu sağlayan kemiğin çimentosu gibidir; bir kemikte iki hastalık gelişebilir. Kemik büyümesinin devam ettiği çocuklukta mineralizasyon süreci bozulursa kemiklerde kalıcı deformasyonlara neden olan raşitizm hastalığı görülür. Kemiklerin büyüme süreci tamamlanmış olan erişkinlerde mineralizasyon süreci bozulursa, kemik yumuşaması da denilen osteomalazi hastalığı görülür. D vitamini eksikliğine neden olan her olay osteomalaziye de neden olmaktadır. İlk dönemlerde belirti vermeyebilen osteomalazi, daha sonra özellikle kalça ağrısına ve bel bölgesi, bacaklara, sırtta hatta kaburgalara yayılan ağrıya neden olmaktadır. Özellikle kalça ve çevresi kaslarında güçsüzlük görülürken kişi yürürken zorluk çekmekte ve

çabuk yorulmaktadır. Kemiklerin yumuşamasına bağlı olarak hafif etkilerle bile kolayca kemik kırıkları oluşabilmektedir. Osteomalazi ile beraber kalsiyum düşüklüğü de varsa dudak ve ağız çevresinde uyuşukluk, kol ve bacaklarda uyuşma, el ve ayaklarda kasılma ve spazm, düzensiz kalp atımı da görülebilir. Tedavide D vitamini takviyesi ve beslenme bozukluğu olan kişilerde kalsiyum ve fosfor takviyesi önerilir (25).

2. Sonuç

D vitamini başta kemik sağlığı olmak üzere hücrelere inanılmaz katkısı olan bir vitamindir. Dolayısıyla, kişi sağlığı için kritik görev taşıyan bu vitamini yeterince alamadığında ciddi sağlık sorunları ile karşılaşabilmektedir. Toplumumuzda büyük oranda D vitamini yetersizliği görülmektedir (26). Proje çalışması kapsamında üç öğrenci, randomize olarak 25-hidroksi vitamin D düzeyini ölçtürmüş, çıkan sonuca göre her üçünde de düşük olduğu görülmüştür. Hatta bir öğrencide 9,23 ng/ml (Referans aralığı: 25-80) ile ileri derecede yetersiz olduğu tespit edilerek Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından tedavi uygulanmıştır. Serumda uygun aralıkta D vitamininin sürdürülmesi sadece kemik, kalsiyum ve fosfor metabolizması için değil aynı zamanda genel iyilik hali ve sağlık için de son derece önemlidir. Bu nedenle D vitamini eksikliği ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi net bir biçimde ortaya koyan çalışmaların yapılması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bikle DD, Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol 2014; 21(3): 319-329.
2. Ross AC, Taylor CL, Yaktine HB, Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US) 2011.
3. Balk SJ, Council on environmental health; section on dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescent. Pediatrics 2011; 127(3): 791-817.
4. Grant WB, Boucher BJ, Requirements for vitamin D across the lifespan. Biol Res Nurs 2011; 13(2): 120-133.
5. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A, D vitamini, kalsiyum & mineral metabolizması, D vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nutrisyonel D vitamini kullanımı Ankara Med J 2014; 14(4): 162-171.
6. Dunn JA, Jefferson K, MacDonald D, Iqbal G, Bland R, Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bladder cancer risk:

- A systematic review and evidence of a potential mechanism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; S0960-0760(18)30620-4.
7. Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC et al, A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2015; 373:1519-30.
 8. Yao S, Sucheston LE, Millen AE, Johnson CS, Trump DL, Nesline MK, et al, Pretreatment serum concentrations of 25-Hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case series study. *PLoS One* 2011; 28;6(2):e17251.
 9. Galunska B, Gerova D, Kosev P, Anakievski D, Hinev A, Serum 25-hydroxy vitamin D levels in Bulgarian patients with prostate cancer: a pilot study. *Clin Lab* 2015; 61:329-35.
 10. Wieczorek K, Braczkowski RS, Skrzypek M, Stryjewski PJ, Kuczaj A, Al-Srory G, The comparison between vitamin d concentration in upper silesia patients with prostate cancer and with benign prostatic hyperplasia. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015; 29:207-11.
 11. Petrou S, Mamais I, Lavranos G, Tzanetakou IP, Chrysostomou S, Effect of Vitamin D supplementation in prostate cancer: a systematic review of randomized control trials. *Int J Vitam Nutr Res* 2019; 30:1-13.
 12. Persons KS, Eddy VJ, Chadid S, Deoliveira R, Saha AK, Ray R. Antigrowth effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3-3-bromoacetate alone or in combination with 5-amino-imidazole-4-carboxamide-1- beta-4-ribofuranoside in pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* 2010; 30:1875-80.
 13. Ohlsson B, Albrechtsson E, Axelson J. Vitamins A and D but not E and K decreased the cell number in human pancreatic cancer cell lines. *Scand. J. Gastroenterol* 2004; 39:882-5.
 14. Alptekin İM, Anti-kanser etkiler ışığında D vitamini ve kanser. *ACU Sağlık Bil Dergisi* 2017; (2):70-74.
 15. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF, Vitamin D deficiency an important, common and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(24): 1949-1956.
 16. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al, Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4): 503-511.
 17. Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P, Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984; 115: 191-197.
 18. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM, Intake of vitamin D and risk of type-1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1500-1503.
 19. Chiara M.A. Cefalo, Caterina Conte, Gian Pio Sorice, Simona Moffa, Vinsin A. Sun, Francesca Cinti, Enrica Salomone, Giovanna Muscogiuri, Alex A.G. Brocchi, Alfredo Pontecorvi, Teresa Mezza, Andrea Giaccari, Effect of vitamin D supplementation on obesity-induced insulin resistance: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obesity* 2018; 26: 651-657.
 20. Wu CJ Kao TW Tsai CK Chang YW Peng TC Yang HF Wu LW Chen WL, Was the calf circumference associated with serum vitamin D level in obesity and non-obesity adults. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2018; 481:42-48.
 21. Greene-Finestone LS, Garriguet D, Brooks S, Langlois K, Whiting SJ, Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents. *Paediatr Child Health* 2017; 22(8):438-444.
 22. Ong MW, Tan CH, Cheng AKS, Prevalence and determinants of vitamin D deficiency among the overweight and obese Singaporeans seeking weight management including bariatric surgery: a relationship with bone. *Health Obesity Surgery* 2018; 28(8):2 305-2312.
 23. Gürbüz M, Yüksel N, D Vitamini ve Şizofreni. *Türk J Osteoporos*; 19(1): 2013.
 24. Aydın N, Oral E, D vitamini ve psikiyatrik hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2):104-9.
 25. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescent. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1149.
 26. Fidan F, Alkan BM, Tosun A, Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2014; 20(2):71-74.