

D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri

Behzat Özkan¹, Hakan Döneray²

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, ²Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Özkan B, Döneray H. (Department of Pediatrics Endocrinology and Metabolism, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey). The non-skeletal effects of vitamin D. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 53: 99-119.

Vitamin D is one of the oldest hormones affecting individuals of all ages. The major cause of vitamin D deficiency is lack of sun exposure. It was reported that the efficiency of vitamin D is not limited only to maintaining bone health by managing the calcium homeostasis; it also seems to have anti-inflammatory, immune-modulating and pro-apoptotic properties. Vitamin D has specific receptors in many tissue and organs such as the skin, immune system, pancreas, gonads, brain, prostate, breast, muscle, and large intestine, etc. Recent epidemiological studies have reported that low vitamin D levels are associated with increased cardiovascular mortality, cancer incidence and autoimmune diseases such as diabetes and multiple sclerosis. The 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) level should be determined in a patient with suspected vitamin D deficiency. Deficiency is defined as a serum 25(OH)D level below 15 ng/ml, and insufficiency is defined as a serum 25(OH)D level of 15 to 20 ng/ml. To prevent vitamin D deficiency, the American Academy of Pediatrics recommends that infants and children receive 400 IU of vitamin D from diet and supplementation. It has been reported that vitamin D up to 2000 U per day does not cause vitamin D intoxication in adult and childhood age groups. According to a report published by the American Medical Institute, when determining tolerable upper limits, oral maintenance doses causing no hypercalcemia, hypercalciuria or ectopic calcification should be taken into account. Therefore, the administration of vitamin D has been reported to be safe at 1000 IU/day for ages 0-1, 2500 IU/day for ages 1-3, 3000 IU/day for ages 3-8, and 4000 IU/day for persons 9 years of age, adults and pregnant women. In adults, vitamin D supplementation of at least 800-1000 U was recommended to reduce fracture and fall rates. In this paper, we review the non-skeletal effect of vitamin D in light of the recent studies.

Key words: vitamin D, non-skeletal effects.

ÖZET: D vitamini tüm yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen en eski hormonlardan birisidir. En sık nedeni güneş ışığı ile yetersiz karşılaşmadır. D vitaminine ait reseptörler, T lenfositler beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp, aynı zamanda pro-apoptotik, anti-enflamatuar ve immün-modülatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği düşünülen vakalarda serum 25-hidroksi D vitamini düzeyi ölçülmelidir. Serum D vitamini düzeyinin 15 ng/ml'nin altında olması D vitamini eksikliğini, 15-20 ng/ml'nin altında olması ise D vitamini yetersizliğini düşündürür. Amerikan Pediyatri Akademisi, süt çocuğu ve yenidoğanlarda D vitamini eksikliğini önlemek için diyet ve destek tedavisi olarak günde en az 400 u/gün dozunda D vitamini almaları gerektiğini önermektedir. Günde 2000 U ye kadar vitamin D desteğinin çocukluk ve erişkin yaş grubunda vitamin D zehirlenmesine yol açmayacağı bildirilmektedir. Amerikan Tıp Enstitüsü tarafından yayımlanan bir rapora göre oral vitamin D desteğinin tolere edilebilen üst sınırları belirlenirken hiperkalsemi, hiperkalsiuri ve ektopik

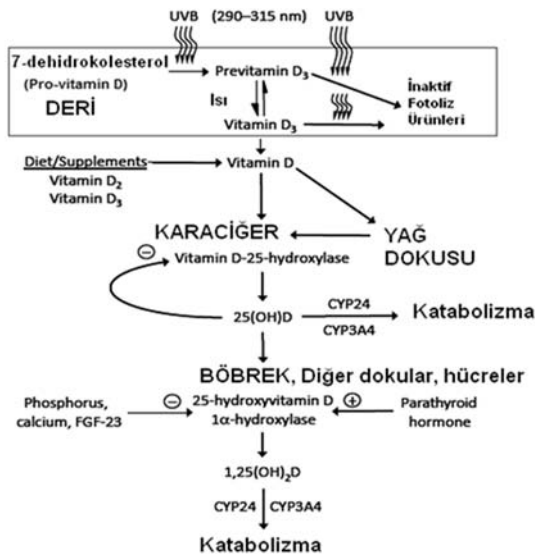
kalsifikasyon oluşturmamasına dikkat edilmelidir. Buna göre; vitamin D oral desteği için tolere edilebilen üst limitler; 0-1 yaş için 1000 U/gün, 1-3 yaş için 2500 U/gün, 3-8 yaş için 3000 U/gün, 9 yaş üzeri, erişkin ve hamileler için ise 4000 U/gün olarak bildirilmiştir.

Erişkinlerin ise özellikle kırık riskini engellemek için en az 800-1000 U/gün D vitamin almaları önerilmektedir. Bu yazıda son gelişmeler ışığında D vitamininin klasik olmayan etkileri gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler: D vitamini, kemik doku dışı etkileri.

Uzun zamandır ismi rikets ile birlikte anılan D vitamininin anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur.

D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır. D₂ ve D₃ vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılır (Şekil 1). Ultraviyole B (UVB) ışınlarının yer yüzeyine ulaşmasını engelleyen herhangi bir neden veya insan derisine geçişini engelleyen herhangi bir durum D vitamini eksikliği ile sonuçlanır. Yine derideki melanin pigment yoğunluğu UVB ışınlarını aşırı derecede absorbe ederek D vitamini sentezini azaltır.



Şekil 1. Vitamin D metabolizması.

Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Diğer yandan UVB ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (zenith açısı) da D vitamini sentezinde etkilidir. Sözü edilen bu nedenlere bağlı olarak güneş ışığı D vitamini yapımı için temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ek D vitamini almaya gerek yoktur. 290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'un (pro-vitamin D₃) non-enzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D₃ sentezlenir. Derideki pro-vitamin D₃ den vitamin D₃'ün sentezi organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. 15 dakika gibi kısa bir sürede pro-vitamin D₃ ten pre-vitamin D₃ sentezi gerçekleşir ve en yüksek düzeye ulaşır. Pre-vitamin D₃ ten vitamin D₃, e dönüşüm ise oldukça yavaş, ısıya duyarlı olarak izomerizasyon ile gerçekleşir ve bu durum organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. UV ışığa veya solar radyasyona uzun bir süre maruz kalınması durumunda pre-vitamin D₃ biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünlerine dönüşür. Bir başka ifade ile bir kere deride pre-vitamin D₃ oluştuğu zaman ya vitamin D₃'e ya da inaktif metabolitlere dönüşmektedir. Diğer yandan deride sentezlenen vitamin D nin fazlası da yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir (Şekil 1). Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmadır^{1,2}.

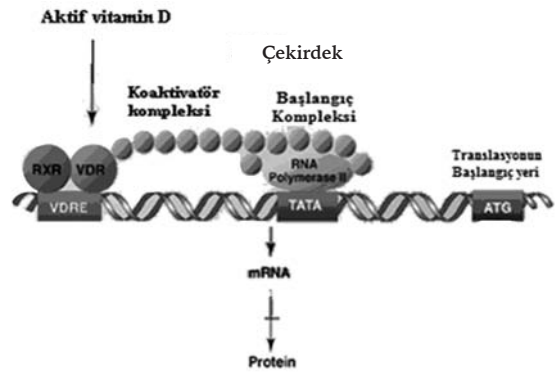
D vitamininin tüm şekilleri serumda D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DVBP) bağlanarak taşınır; D vitamininin sadece %1-3'ü serbest şekildedir. D vitamininin hedef dokudaki reseptörlerinde etkili olabilmesi için önce karaciğerde sitokrom P450-25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25-hidroksi D vitaminine (25(OH)D) ve sonra böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1)

ile 1,25-dihidroksi D vitamini'ne (1,25(OH)₂D) (aktif vitamin D) dönüşmesi gerekir. 25-hidroksilaz enzimi D vitamini biyosentezinde anahtar enzim olup, bu enzime ait gendeki homozigot mutasyon klasik D vitamini eksikliğine ait bulguların yanı sıra düşük 25(OH)D düzeyi ile sonuçlanır. 25(OH)D, vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametre olup, yarılanma ömrü 15-20 gündür. Gerek 25(OH)D ve gerekse 1,25(OH)₂D dolaşımında DVBP'ye bağlanarak taşınır. DVBP yapamayan farelerde, normal farelere göre serum paratiroid hormon (PTH) ve kalsiyum (Ca) düzeyleri normal olmasına rağmen gerek 25(OH)D ve gerekse 1,25(OH)₂D düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Bu durum DVBP'nin dolaşan aktif D vitamini düzeyi için önemli olmakla birlikte; hücreye girerek hedef organda etkili olan aktif D vitamini havuzu üzerinde etkili olmadığını göstermektedir. Bu nedenle doğrudan dolaşan aktif D vitamini ölçülmesinin aktif D vitamininin biyolojik aktivitesini yansıtmayacağı bildirilmektedir.

Diğer yandan, 25(OH)D'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)₂D'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (DVR) geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit, ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Belirtilen dokularda sentez edilen aktif D vitamininin, buldukları dokularda daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granümatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Örnek olarak; aktif makrofajlarda aktif D vitamininin üretilmesi sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsüri gelişmesine neden olmaktadır¹⁻¹³.

D vitamininin etki mekanizması

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde gerçekleşir ve bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan olarak (saatler veya günler içinde gerçekleşen) nükleer DVR üzerinden gen transkripsiyonunu



Şekil 2. D vitamini'nin etki mekanizması.

regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı üzerindeki DVR üzerinden genellikle geçici olan iyonların Ca, klorür (Cl) trans-membran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz), aktive ederek gerçekleştirmektedir (non-genomik etki). D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun % 0.8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hüresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hüresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır¹⁰.

DVR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini hedef hücre membranını kat ettikten sonra her reseptörde aktif D vitamininin bağlandığı bir ligant bağlayıcı bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. DVR geninin hedef gende eksprese olabilmesi için retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturması gerekir. Böylece, aktif D vitamininin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (vitamin D responsive element, VDRE), olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1,25(OH)₂D-DVR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon gerçekleşmiş olur. Şekil 2'de D vitamininin etki mekanizması gösterilmiştir. Bu transkripsiyonel aktivite ko-aktivatör ve ko-represörlerle denetlenmektedir.

Böylece, DVR-gen ekspresyonu marifeti ile Ca bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünleri down veya up regüle edilerek aktif D vitamininin genomik etkisi gerçekleşir.

DVR genindeki olası genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece, Ca metabolizması yanında hücre proliferasyonu, immün fonksiyonların etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilir. Diğer yandan, aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanmak süreti ile MAP veya cAMP gibi ikinci habercileri aktive ederek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, bağırsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (non-genomik etki). Aslında D vitamini nükleer reseptörü ligantına ait genomik ve non-genomik aktivitelerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu bildirilmiştir¹⁰⁻¹⁴.

D vitamini metabolizmasının kontrolü

Derideki pro-vitamin-D₃-pre-vitamin D₃ ve vitamin D₃ dönüşümü güneş ışınlarının denetimi altındadır.

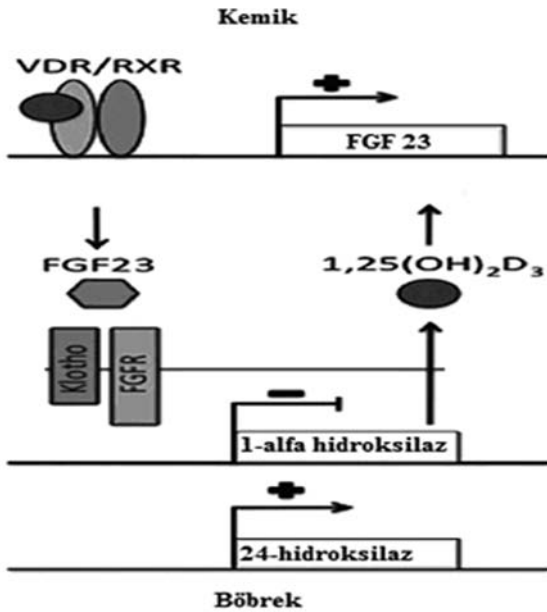
25 hidroksilasyon kontrolü: D vitamini alımı arttıkça karaciğerde 25 hidroksilasyon hızı azalmaktadır. Bununla birlikte, yüksek dozda D vitamini alındığında 25(OH)D sentezindeki

bu regülasyon D vitamini zehirlenmesini önleyememektedir.

Renal 1-alfa hidroksilasyon kontrolü: Sağlıklı erişkinlerde serum aktif D vitamini düzeyleri son derece dar limitler içerisinde değişim gösterir ve hatta D vitamini zehirlenmesi durumlarında bile normal düzeylerde olabilmektedir. Böbrekte 1-alfa hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörler PTH, Ca ve fosfor (P)'dur. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemisi renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken, hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan FGF-23 ve aktif D vitamininin kendisi ise 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine inhibitör etki yapmaktadır. Şekil 3'te aktif D vitamininin osteoblastlardan FGF 23 sentezini arttırmasına rağmen, 1-alfa hidroksilaz enzimini süprese ederken 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Yine kalsitonin, prolaktin ve seks hormonlarının aktif D vitamini sentezini stimüle ettiği bildirilmiştir.

24 hidroksilasyon kontrolü: Serum Ca, P, PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu durumlarda 25(OH)D ve 1-25(OH)₂D, böbreklerden 24-alfa hidroksilaz enziminin aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif şekillere metabolize olmaktadır (24-25 dihidroksi vitamin D ve 1,24,25 trihidroksi vitamin D). Bu enzim tercihen 1-25(OH)₂D'ye bağlanır ve böylece inaktivasyon yolu ile dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. 24-hidroksilaz enzim aktivitesinin düşük olması, 1-25(OH)₂D düzeyinin gereksiz yüksek olmasına ve bu durumda hiperkalsemi yanında intramembranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Diğer yandan, 1-25(OH)₂D sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Yine, FGF 23'ün, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir^{7-9,12,14}.

Böbrek-dışı dokularda aktif vitamin D sentezinin kontrolü: 25(OH)D'den 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile aktif D vitamini sentezinin sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve DVR geni renal hücreler dışında, deri, plasenta, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit, ve makrofajlar gibi birçok hücre



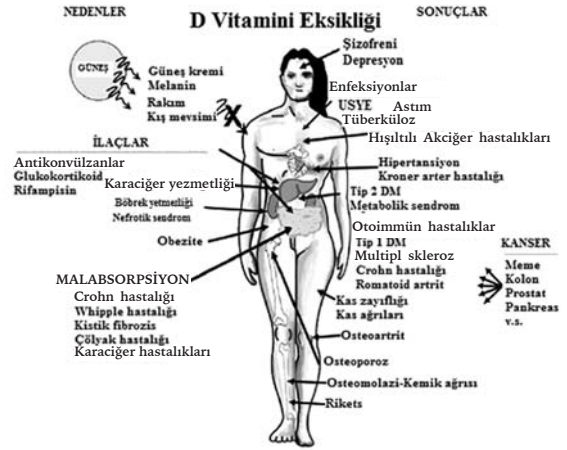
Klotho: FGF-23 ko-reseptörü

Şekil 3. FGF 23 ve vitamin D sentezi.

veya dokuda eksprese olabilmektedir. Belirtilen dokularda yapılan aktif D vitamininin, buldukları dokularda daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidozis, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlarda katkı sağladığı bildirilmektedir. Örnek olarak; aktive makrofajlarda TLR (toll-like reseptör) uyarılması ile aktif D vitamininin üretimi artar ve böylece sarkoidoz ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişir¹⁻¹³. Bu hücrelerde aktif D vitamini yapımı birincil olarak substrat bağımlıdır. PTH ve FGF-23'e ait reseptörler bu dokularda bulunmadığından aktif D vitamini yapımı ve denetiminde görev almazlar. Aktive makrofajlarda aktif D vitamininin 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden negatif geri bildirim de yoktur. Yine bu hücrelerde 24-hidroksilaz enzimi eksprese olmakla birlikte fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Keratinositler ilgili reseptörler vasıtası ile uyarılır ve TNF-alfa ve interferon-gamma keratinositlerde aktif D vitamini üretimini arttırır. Makrofajların aksine keratinositler de tam fonksiyon gören 24-hidroksilaz enzim aktivitesi vardır ve aktif vitamin D tarafından indüklenir ve böylece aktif D vitamini epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamış olur^{4,10-19}.

Normal D vitamini düzeyi, D vitamini düzeyi ve gereksinimi

Ek olarak 2000 U/gün dozunda alınan D vitamininin tüm yaş grupları için intoksikasyona yol açmayacağı bildirilmiştir. Bununla birlikte,



Şekil 4. Vitamin D eksikliği'ne ait risk faktörleri ve ilişkili hastalıklar (8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

çocuklarda serum 25(OH)D düzeyini >20 ng/mL tutabilmek için alınması gereken en az ek D vitamini dozunun 400 U/gün olması gerektiği bildirilmiştir. Erişkinlerde ise serum 25(OH)D düzeyinin 20-32 ng/ml aralığında tutulabilmesi için 800-1000 U/gün dozunda ek olarak D vitamini alınması gerektiği bildirilmektedir.¹¹⁻²¹.

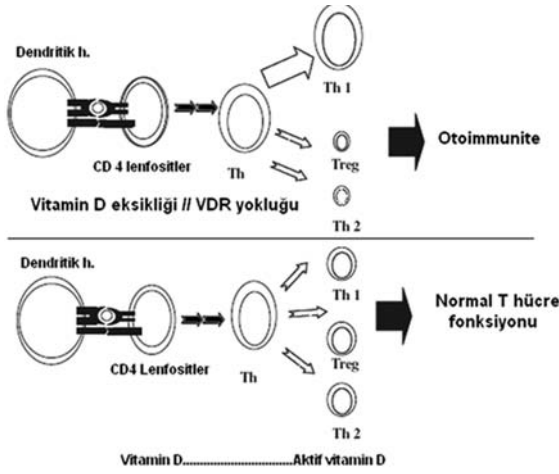
Bugün için serum D vitamini düzeyinin kemik kırık riski için eşik değer olan 20 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiği kabul edilse de tüm organ ve sistemler için dolaşan optimal D vitamini düzeyinin bu değerden daha yüksek olduğu açıktır.

Günümüzde normal serum D vitamini düzeyi dendiğinde; rikets veya osteomalasi gelişimini önleyen, diyetteki Ca'nın optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini

Tablo I. Serum 25(OH)D düzeylerine göre D vitaminine ait klinik tanımlamalar.¹⁹

| | 25OHD (ng/ml) | Kalsiyum | Fosfor | Alkalin fosfataz | Parathormon | Klinik bulgu |
|---------------------------|---------------|----------|--------|------------------|-------------|---------------------|
| D vitamini eksikliği | <15 | ↓, → | ↓ | ↑ | ↑ | Rikets, osteomalazi |
| D vitamini yetersizliği | <15-20 | → | → | ↑, → | →, ↑ | Düşük KMD* |
| Normal D vitamini | 20-100 | → | → | → | → | → |
| D vitamini fazlalığı | >100 | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | → |
| D vitamini intoksikasyonu | >150 | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | Hiperosteozis |

* KMD; Kemik Mihezal Dansitesi



Şekil 5. Vitamin D ve CD4 T hücre etkileşimi (9 numaralı makaleden uyarlanmıştır).

normal aralıkta tutabilen serum D vitamini düzeyi anlaşılmaktadır. Tablo I'de serum 25(OH)D düzeyine göre klinik tanımlamalar gösterilmiştir^{4,10,14-18}. Bu değerlerin önemli bir kısmı erişkinlerde yapılan çalışmalardan uyarlanmıştır. Erişkinlerde arzulanan optimal D vitamini düzeyi 32 ng/mL olarak kabul edilirken, çocuklarda bu değer en az 20 ng/mL olarak kabul edilmektedir¹⁹⁻²¹.

İskelet sistemi dışındaki etkileri

Yapılan hayvan, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında birçok fonksiyonu olduğunu göstermektedir (Şekil 4). D vitamininin böbrek dışında yapıldığı yönünde ilk bildirimler 1980'li yıllarda hiperkalsemi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde normal veya yüksek aktif D vitamini saptanan olgulara dayanmaktadır. Daha sonra makrofajların 25(OH)D'den aktif D vitamini yapma yeteneklerinin olduğu bildirilmiş; ardından bu özelliğin deri, meme, prostat, akciğer ve beyin dokularında da olduğu bulunmuştur.

D vitamininin hedef dokulardaki klasik olmayan etkilerini üç grupta toplamak mümkündür. Bunlar immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonun regülasyonu, ve hormon sekresyonunun regülasyonudur.

İmmün fonksiyonların düzenlenmesi

D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine

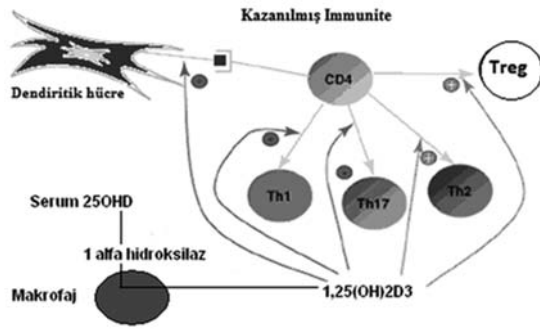
olan etkileri yaklaşık 25 yıl öncesine uzanan üç önemli keşifle ayrıntılandırılmaya başlamıştır. Bunlar; (a) İnsan aktif enflamatuvar hücrelerde DVR'nin varlığı; (b) Aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği; (c) Sarkoidoz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidrokسيلaz ekspresyonu yolu ile aktif D vitamini üretimini sağlamasıdır¹¹.

D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişki başlangıçta gözlemsel klinik çalışmalara dayandırılıyordu. Örnek olarak; multiple skleroz (MS) ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve tip 1 diyabetes mellitus (tip 1 DM) gibi bazı kronik sistemik hastalıklar; Kanada, Kuzey Amerika ve Avrupa'da yani kuzey yarımkürede sık görülmektedir. Bu bölgelerin ortak özelliği özellikle kış aylarında güneş ışınlarının D vitamini yapımı için yetersiz olmasıdır¹⁹⁻²¹. Yeni prospektif çalışmalarda; güneş ışığı dikkate alınmaksızın ağızdan yüksek doz D vitamini alımının tip 1 DM, MS ve romatoid artrit (RA) riskini azalttığı hipotezini desteklemektedir.^{4, 15,21,22}

Kazanılmış immünite

Kazanılmış immün cevap; makrofajlar ve dendritik hücreler gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin sırası ile sitokin ve immünglobülinler üreterek egzojen ajanlara karşı spesifik olarak savaşma kabiliyeti ile fonksiyon görür. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobülin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını süprese eder. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. DVR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise DVR ihmal edilebilecek düzeydedir. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrışır. Bunlar Th1 (enflamatuvar T-hücreler), Th2 (anti-enflamatuvar T-hücreler) (Şekil 5).^{10-12, 21,22} Th 1 hücreleri; proenflamatuvar sitokinler, IFN-gamma, IL-2 ve TNF alfa, üretirler ve bu sayede kuvvetli hücre immün cevaptan sorumludurlar (otoimmünite).

Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuvar sitokinler, IL4 ve IL5 üretir ve antikor merkezli immün



Şekil 6. Aktif D vitamininin immün regülasyon üzerine etkisi (21 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyararak anti-enflamatuar sitokinleri (TGF-beta-1, IL-1, IL-4, 5) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-enflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini pro-enflamatuar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek anti-enflamatuar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuar sitokinler aslında tip 1 DM, MS, RA ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiopatogenezinde de görev almaktadırlar.

Yine bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda DVR içerirler ve bu hücrelerin olgun şekilleri etkili Th-1 yanıtı için ve bir proenflamatuar sitokin olan IL-12 salınımı için gereklidir. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımını inhibe ederken, anti-enflamatuar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar. Yine, Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatuar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir (Şekil 5). T regülatuar (Treg) hücreler self toleransın idamesini sağlar. Bu hücrelerin (Treg) anahtar görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemektir. Aktif D vitamini, CD4/CD25, regülatuar T hücrelerinin (Treg) pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayısı ve aktivitesi bozulur; Th-1 üzerine blok etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır. Th17 ise birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda

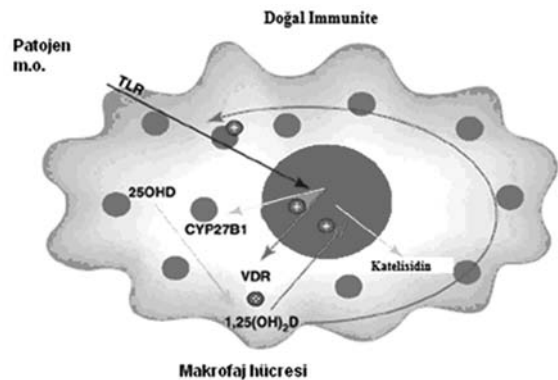
görev almaktadır (Şekil 6). Aktif D vitamini; Th17 üzerine inhibitor etki yaparak otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar bulunmaktadır.^{9, 12, 19-23}

D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü bir Th1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur ve lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar. Bir başka deyişle; kazanılmış immün cevabın D vitamini tarafından baskılanması enfeksiyon ajanlarına karşı verilecek cevabın azalmasına da yol açabilmektedir⁹.

Sonuç olarak; aktif D vitamininin kazanılmış immüniteyi baskılaması (a) dendritik hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması, (b) CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu ve Th2 ve Treg hücrelerinin üretimini artırması yolu ile olmaktadır.^{9,11,12}

Doğal immünite

Doğal immünite invazif patojenlere karşılık veren ilk immün yanıttır. Polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlar kadar, epidermis, akciğer, bağırsak ve mesane gibi organların hücrelerinde bulunan TLR'lerin aktivasyonu yolu ile fonksiyon görür. TLR'nin transmembran patojen mikroorganizma tanıma özelliği vardır ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal immüniteyi uyarır. Böylece anti-mikrobiyal peptitler (defensin, katelisin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ki bunlar da mikroorganizmaların ölümüne



Şekil 7. Doğal immünite. Makrofajlar veya keratinositlerde toll-like reseptör, D vitamini ve katelisin sentezi (21 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

neden olurlar. Bu antimikrobiyal peptitler içerisinde katelisinidin çok önemlidir (Şekil 7). Aktif D vitamini epitelooid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra “naturel killer” hücreleri ve solunum yolunun epiteliyal hücrelerinden antimikrobiyal peptit-katelisinidin sentezini uyarır. Gerek makrofajlar gerekse epitelyal hücrelerin 25(OH)D’den aktif D vitamini yapabildiği ve DVR bulundurduğu öteden beri bilinmektedir. Böylece D vitamini sayesinde solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların engellenmiş olabileceği anlaşılmaktadır^{9,12}.

Yine, epidermiste bir enfeksiyon oluştuğu zaman keratinositlerde TLR reseptörü uyarılır ve Katelisinidin ekspresyonu olur. Böylece D vitamini-doğal immün sistem etkileşimine bağlı olarak organizma çevresel patojenlere karşı bir ölçüde korunmuş olmaktadır. Yine doğal immün sistemin önemli düzenleyicilerinden olan kalprotektin ve S-100 proteinleri de aktif D vitamini etkisiyle artmaktadır^{4,11, 12, 22-25}.

Otoimmün hastalıklardaki immün modülatör etkisi

Aktif D vitamini ve analoglarının Ipr/Ipr farelerde lupus benzeri belirtileri engellediği, deneysel allerjik ensefalit (DAE), kollajenin indüklediği, artrit gelişimi ve enflamatuar bağırsak hastalığı gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Ne var ki, aktif D vitamininin otoimmün hastalıkların gelişimi üzerine olan etkisi kısmi olarak değerlendirilmektedir. Yine aktif D vitamini NOD farelerde adacık hücre transplantasyonundan sonra otoimmün hastalık tekrarını azaltmaktadır. D vitamininin, otoimmün hastalıkların önlenmesi, tedavisi ve allograft atılımını kontrol etmesi; T regülatuar hücrelerini indükleyerek, ASH ve DH ve T hücre modülasyonunu yaparak gerçekleştirmektedir^{10, 12, 22-27}.

Aktif D vitamini, otoimmün diyabet ve DAE gelişiminin önlenmesinde siklosporin A ve sirolimus ile additif veya sinerjistik etki yapmaktadır. Bu etkiler özellikle renal allograftlarda IL-2, IL-12 yapımını inhibe ederek ve IL-10 düzeyini arttırarak gerçekleşmektedir. Yine aktif D vitamini, TGF-beta’yı azaltarak renal transplantlı olguların kronik rejeksiyonunun kontrol altına alınmasında etkili olmaktadır²²⁻²⁸.

Deneysel allerjik ensefalit

Multipl skleroz için bir model olarak kabul edilir. Th1 hücreleri sinir hücrelerinin miyelin antijenleri için açık bir patolojik role sahiptir. Aktif D vitamini veya non-hiperkalsemik analoglar in vivo ve in vitro olarak etkin bir şekilde Th1 hücrelerini, Th2 fenotipine dokunmadan inhibe eder. Bir non-hiperkalsemik D vitamini analogu olan Ro 63-2023’ün IL-12 bağımlı Th-1 gelişimini engelleyerek DAE rölapsını kronik olarak engellediği gösterilmiştir. D vitamini ile tedavi edilen DAE’li farelerin nöropatolojik analizleri yapıldığında; beyin ve spinal kordda, demiyelinize alanlar, aksonal lezyonlar ve enflame infiltratların yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir^{27,28}. Yine, aktif D vitamini ve analogları DAE’li farelerde TGF-beta-1 ve IL-4 düzeylerini arttırarak Th2 üzerinden faydalı etkilerini göstermeleri yanı sıra esas etkileri ensafalitojenik Th1 hücrelerinin inhibisyonu yolu ile olmaktadır. IL-10 ise DAE’de patojenik Th-1 cevabının engellemeinde çok önemli rol alır. D vitamininin, IL-10 salgılayan DH’lerini in vitro olarak arttırdığı gösterilmiştir^{21,22}. Aktif D vitamini kan-beyin engelini geçer ve böylece antijen sunan hücreleri, mikrogliaları, santral sinir sistemini infiltre eden T hücrelerini doğrudan inhibe eder. Yine aktif D vitamini DAE’de astrositler, aktive mikroglialar ve makrofajlardaki nitrik oksit sentaz ile reaksiyona girer ve böylece iyileşmeyi kolaylaştırır. Alternatif olarak; DVR ligandının immünmodülatuar etkileri temel olarak periferik lenfoid dokuda yer alır ve ensafalitojenik T hücre gelişimini inhibe eder^{12,27-29}.

Multipl skleroz

Multipl sklerozlu hastalarda D vitamini desteği proenflamatuar sitokinleri azaltırken anti-enflamatuar sitokin salınımını arttırmaktadır. Altı ay süre ile günde 1000 U D vitamini desteği yapılan multipl sklerozlu olgularda serum 25(OH)D ile anti-enflamatuar sitokinler (TGF-beta-1, IL-13) düzeylerinde artma saptamıştır. Multipl skleroz prevalansının düşük olduğu güneş gören coğrafyada yaşayanlarda yapılan çalışmalarda multipl sklerozdan korunmak için gerekli optimal serum D vitamini düzeyinin 100 nmol/L (40 ng/ml)’nin üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir. Bu serum düzeyine ulaşılabilmesi için güneş ışığından yoksun

bir kişinin günde 100 mikrogram D vitamini desteği alması gerekmektedir^{10,12, 27-29}

Tip 1 diyabetes mellitus

Pankreasın beta hücresinin destrüksiyonundan birçok efektör mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Bunlar; (a) CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th1 diferansiyasyonu ve böylece proenflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, (b) Th1 hücre aktivasyonu ve spesifik hücrel oto-antijenler yolu ile oto-reaktif T hücre klonlarının ortaya çıkması ve böylece periferik hücrelere karşı self tolerans kaybolması, (c) IL-12 sentezinin artması ve süpresör mekanizmaların yetersizliği. Yapılan çalışmalarda aktif D vitamini ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th-1 egemenliğini engellediği gösterilmiştir. Yine CD4/CD25 ve fox P3 regülatuar T hücre sayılarını arttırmaları ve böylece diyabetin kontrolünde fayda sağladılar. Bir D vitamini analogu olan Ro-262198 (D vitamininden 100 misli güçlü immün süpresif aktivite ve non-hiper kalselik etki) erişkin NOD farelerde tip 1 DM'nin kontrolünde etkili olduğu ve hastalığın kliniğinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu etkiler; IL-12 süpresyonu, pankreasın Th-1 hücreleri ile infiltrasyonun inhibisyonu, pankreatik lenf nodlarında Treg hücrelerinin artması immünolojik sürecin baskılanmasına ve böylece NOD farelerde tip 1 DM'nin klinik olarak başlamasının gecikmesine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu süreçte CD4/CD25 Treg hücreleri, Th2'ye diferansiyasyondan daha önemli bulunmuştur. Yine aktif D vitamini veya analoglarının pro-apoptotik etkileri nedeni ile dendritik hücreler ve T hücreleri üzerinden immün toleransın uzamasını sağlayarak diyabetin ortaya çıkışının gecikmesine neden olmaktadır. Kısa süreli aktif D vitamini veya analog uygulanan pre-diyabetik erişkin NOD farelerde tip 1 DM gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir¹².

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kuzey de yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak tip 1 DM insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir.²¹⁻²³ Hyppönen arkadaşları³⁰ 10.366 bebeği yaklaşık 30 yıl sonra tip 1 DM bakımından değerlendiren çalışmalarında; 9124 (%88) bebekte düzenli olarak bir yaşına kadar D vitamini verildiği, bu vakaların 8582'sinin (%94) önerilen oranda

(>2000 U/gün) D vitamini aldığı ve bu bebeklerin ileride tip 1 DM gelişmesinin %80 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Bu durum D vitamininin tip 1 DM gelişiminde rolü olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, D vitamini ve insülin salınım kinetiğini değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tip 2 diyabetes mellitus

Glukoz intoleransı ve tip 2 DM gelişme sürecinde; pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma dolayısıyla insülin direnci ve sistemik enflamasyon sıklıkla bulunur. D vitamini ve Ca'nın bu süreçlerin gelişiminde değişen oranlarda etkili olduğu bildirilmiştir. D vitamininin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan etkisi doğrudan veya dolaylı olarak gerçekleşebilmektedir. Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan birisi; beta hücrelerinde DVR geni ve 1-alfa hidroksilaz geni ekspresyonudur. D vitamininin glukoz uyarısına cevap olarak insülin salgısını arttırdığı ancak bazal insülinemi etkilemediği bildirilmiştir. DVR knock-out farelerde insülin sekresyon cevabında bozulma olduğu gösterilmiştir. İnsan insülin promotör geninde DVR'nin bulunması, aktif D vitamini etkisi ile insan insülin geninin transkripsiyonel aktivite kazanması, D vitamini eksikliği durumunda glukozun indüklediği insülin salınımının in vivo ve in vitro olarak inhibe olması ve D vitamini desteğinin insülin sekresyonunda düzelleme sağlaması D vitamininin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan doğrudan etkileri arasında sayılmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde; D vitamini eksikliği olan olgularda glukoz yüklemesine insülin cevabının bozulduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, glukoz intoleransı olan veya tip 2 DM'li olgulara D vitamini uygulamasının sonuçları çelişkilidir. Bazılarında insülin salınımında iyileşme saptanmış iken, bazılarında etkisiz ve bazılarında ise sonuçlarda bozulma bildirilmektedir³³. D vitamininin insülin sekresyonu üzerine olan dolaylı etkilerini; Ca'nın normalizasyonu ve takiben beta hücre'sinde Ca akışının sağlanması ile gerçekleştirmektedir. D vitamini düzeyi normal olan sıçanlarda Ca desteği ile glukoz intoleransı ve insülin sekresyonunda iyileşme sağlanmaktadır. Yine non-diyabetik insanlarda hipokalseminin kendi başına insülin salgısında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda

Tablo II. D vitamini eksikliği, D vitamini reseptör yokluğu durumlarında ve farmakolojik dozda aktif D vitamini uygulamasının immün sistem üzerine etkileri.

| Otoimmün hastalıklar | D vitamini eksikliği | D vitaminin etkisi |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| | Hayvanlar İnsanlar | |
| Tip 1 DM | Alevlenme Alevlenme | Korunma |
| Multiple skleroz/deneysel | “ “ | “ |
| allerjik ensefalit | “ “ | “ |
| Crohn hst./EBH | Veri yok | “ |
| Romatoid artrit | “ “ | “ |
| SLE | | |
| Allerji/Astım | Korunma/ değişiklik yok “ | Korunma/ değişiklik yok/ Alevlenme |
| Enfeksiyonlar | | |
| Tüberküloz | Alevlenme Alevlenme | Korunma |

Tablo III. Aktif D vitamininin deneysel ve insanlardaki hastalık durumlarında muhtemel etkileri.

| Model | Hastalık | D Vitamininin etkisi |
|------------------------------------|---------------------------------|--|
| NOD mice | Tip 1 DM | Çocukluk çağı tip 1 DM riskinde azalma, D vitamini ve analogları DM den koruma sağlayabilir. |
| Murine DAE | multipl skleroz | D vitamini alımı ile MS gelişme riskinde % 40 azalma, relaps sıklığında azalma, aksonal lezyon ve demyelinizasyonda inhibisyon |
| IL-10 KO mice | enflamatuvar bağırsak hastalığı | D vitamini eksikliği durumunda enflamasyon hızlanır. D vitamini alımı ile enflamasyonun ilerlemesi durdurulur. |
| Tip II kollajen indüklediği artrit | romatoid artrit | D vitamini ile tedaviye bağlı olarak, RA insidansında ve ciddiyetinde azalma |
| MRL/I mice | | D vitamini tedavisi ile proteinüri, renal arteritte azalma |

Tablo IV. İnsanlarda immün aracılıklı hastalıklarda aktif D vitamini tedavisi.

| Hastalık | Etki |
|-----------------|---|
| Romatoid artrit | Oral alfa-kalsitriol ile semptomlarda kısmi iyileşme veya komplet remisyon |
| Psöriasis | Oral kalsitriol ile psoriatik semptom veya lezyonlarda hafif-orta ve tam iyileşme |
| Skleroderma | Oral kalsitriol ile linear skleroderma deri lezyonlarında iyi-mükemmel iyileşme |
| Tip 2 DM | Beta hücre fonksiyonlarında ve glukoz intoleransında iyileşme |

ise oral Ca yüklemesi ise glukoz bağımlı insülin salınımını attırmaktadır. D vitamini direnci olan olgularda ancak hipokalsemi varsa anormal insülin salınımı olduğu bir çalışmada bildirilmiştir^{12,30-35}.

Bugün için tip 2 DM’li olguların sistemik enflamasyon ile birlikte olduğu iyi bilinmektedir ve enflamasyonun da insülin direnci ile primer ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu süreç sırasında artan proenflamatuvar sitokinler beta hücre apopitozunu tetikleyerek beta hücre

disfonksiyonunda önemli rol almaktadır. D vitamini, insülin duyarlılığını iyileştirerek veya sitokinlerin etkisini ve oluşumunu doğrudan düzenleyerek beta hücre yaşamı üzerinden etki yapmaktadır.

D vitamini ve Ca desteğinin diyabetin önlenmesine ilişkin girişimsel çalışmalardan çıkarılan sonuçlar değerlendirildiğinde; sağlıklı insanlarda tek başına D vitamini desteğinin tip 2 DM’yi önlediğine dair güçlü bir kanıt olmadığı yönündedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar

D vitamini (400-1000 U/gün) ile birlikte Ca desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının özellikle tip 2 DM ve glukoz intoleransı için riskli gruplarda tip 2 DM için önleyici rolü olabileceğini göstermektedir³¹.

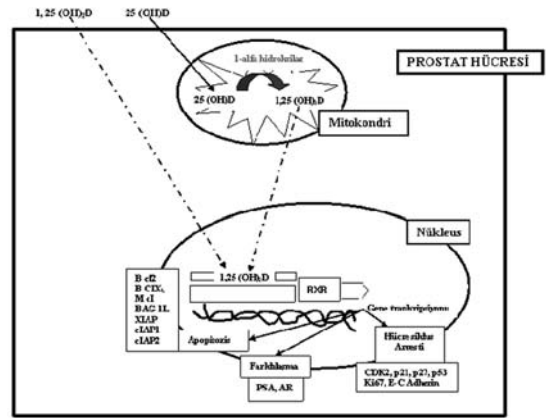
Günümüzde deneysel veya insan çalışmalarında D vitamininin birçok hastalıkta değişen derecelerde etkin olduğu gösterilmiştir (Tablo II-IV)^{12, 30-35}.

Hüresel proliferasyon ve diferansiyasyonun düzenlenmesi

1981 yılında Colston ve arkadaşları³⁶ malign melanoma hücrelerinin “doubling time”ının aktif D vitamini ile inkübasyondan sonra arttığını; aynı yıl, Abe ve arkadaşları³⁷ D vitamini ile inkübasyondan sonra HL60 lösemi hücrelerinin makrofaj serisine doğru diferansiyasyonu olduğunu gösterdi. Sonra, aktif D vitamininin anti-neoplastik aktivitesi lösemi, kolon, meme, prostat gibi dokuları içeren birçok malignanside in vivo ve in vitro olarak kanıtlandı.

D vitamininin anti-neoplastik aktivitesi içinde birçok hücre serisinde gerçekleşebilen proliferasyonun inhibisyonu ve diferansiyasyonun indüksiyonu, programlanmış hücre ölümünün indüksiyonu'nun yanı sıra anjiyogenezis ve invazivitenin inhibisyonu yer almaktadır¹².

D vitamini ile inkübasyondan sonra keratinositlerde ve lösemi hücrelerinde büyümenin inhibisyonu ile birlikte diferansiyasyonun indüksiyonu da gerçekleşir. Daha sonra, kolon, prostat, melanoma gibi birçok kanserli hücre serilerinde DVR'nin bulunduğu ve bu hücrelerin aktif D vitamini ile inkübe edildiğinde proliferasyonun azaldığı ve farklılaşmanın indüklendiği bildirilmiştir. Ne var ki, proliferasyonun kontrol edilmesi ile farklılaşmanın indüklenmesi her zaman birbirini karşılamaz ve bu durum hücre serisine göre değişkenlik gösterir. Fonksiyonel DVR bulunduran birçok hücre serisi aktif D vitamini ile inkübe edildiğinde hücre siklusunun G0/G1 fazında biriktiği saptanmıştır. Özellikle, bu etkiler, p18, p19, p21, p27 gibi hücre siklusu inhibitörlerinin ekspresyonunun D vitamini tarafından uyarılması ile gerçekleşmektedir. Yine, D vitamininin birçok hücre serisinde bir hücre adezyon molekülü olan E-cadherin'in ekspresyonunu sağlaması ve beta-katenin adlı molekülün transkripsiyonel aktivitesini



Şekil 8. D vitamininin prodiferansiyatif ve apoptotik etkisi (14 numaralı makaleden uyarlanmıştır).

inhibe etmesi ile anti-proliferatif ve prodiferansiyatif etki oluşmaktadır. Aktif D vitamininin anti-proliferatif etkisinin veya hücre siklusunu geciktirici etkisinin gerçekleşmesinde TGF Beta, epidermal growth faktor, IGF ve prostoglandinler'in de görev aldığı rapor edilmiştir. Yine aktif D vitamini, keratinositlerde, UV tarafından oluşturulan DNA zedelenmenin tamirine katkıda bulunur. UV sonrası kısalan yaşam süresini uzatır.

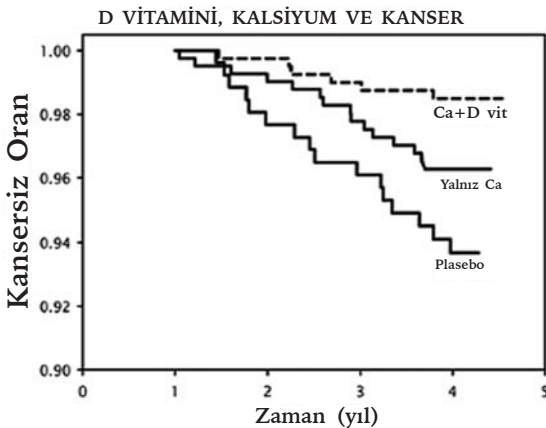
D vitamininin apoptozisi indüklediği meme, prostat ve kolon kanserleri gibi birçok tümör modelinde gösterilmiştir. Bununla birlikte altta yatan mekanizma tam olarak aydınlanmamıştır. D vitamininin apoptotik hücre ölümü üzerine muhtemel etkisi ya doğrudan anti-apoptotik hücre proteini olan Bcl 2'nin inhibisyonu yolu ile ya da “pro-apoptotik proteinleri” harekete geçirerek veya EGF, PG, IGF, TNF-alfa ve beta-katenin gibi diğer sinyal yolları ile etkileşime girerek onları bir şekilde etkisiz kılması ile gerçekleşmektedir^{12,14,34-39} (Şekil 8).

Bilindiği üzere solid tümör büyümesi için anjiyogenezis temel gereksinimdir. Dolayısı ile D vitamininin antianjiyogenik aktivitesi tümör süpresyonunda önemlidir. Bu aktivite, tümör kaynaklı endotelial hücrelerin proliferasyonunun inhibisyonu, VEGF, TNF alfa ve EGF gibi faktörlerin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. Tümörün invazyon göstermesi de D vitamini tarafından inhibe edilmektedir. Bu anti-invazif etkide serin proteinaz (plazminojen aktivatör sistem), metallo-proteinazlar, tenascin C gibi invazyonda

görev alan moleküllerin inhibisyonu, E-cadherin ekspresyonunun artması işlev görmektedir^{12,14}.

D vitamini ve kanser

Kanser mortalitesinin ekvatorlardan uzaklaştıkça arttığı geçen yüzyılın başlarında bildirilmiştir. 1940'lı yıllarda kanser mortalitesinin kuzeyde yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre yüksek olduğu, 1980'li yıllarda ise kolo-rektal kanser ve yaşanan enlem arasındaki ilişki bildirildi. Kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarının bol olduğu bölgelerde daha düşük olduğu gösterildi. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu klinik çalışmalar olup, güneş ışınlarından yeterince faydalanamayan dolayısıyla D vitamini düzeyi düşük olan ülkelerde yapılmıştır. 1095 erkek olguyu içeren bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin 25 nmol/L nin üzerinde bulunmasının total kanser insidansını %17 oranında azalttığı bildirilmiştir. 16.818 erişkini içeren geniş ölçekli bir başka çalışmada total kanser mortalitesi ile D vitamini arasında bir ilişki saptanmamıştır. Diğer yandan oral D vitamini alımı ile kanser sıklığı, kanser tiplerine göre farklılık göstermektedir. Örnek olarak; D vitamini desteği sağlananlarda meme kanseri riski düşük bulunmuş iken, kolon ve prostat kanserlerinde sonuçlar farklılık arz etmektedir.^{10,11, 19} Bir çalışmada D vitamini düzeyi ile kolo-rektal kanser sıklığı arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada serum 25(OH)D düzeyi 80 nmol/L nin üzerinde bulunan olgularda, 50 nmol/L nin altında olanlara göre kolo-rektal kanser sıklığında %72 oranında azalma saptanmıştır.^{12,14,34-38}



Şekil 9. D vitamini, kalsiyum desteği ve kanser sıklığı arasındaki ilişki (14 numaralı makaleden uyarlanmıştır).

Dört yıl süren prospektif bir çalışmada; günde 1100 U D vitamini ve 1500 mg Ca desteğinin sağlandığı 1179 post-menapozal kadında sadece D vitamini veya Ca desteği sağlananlara göre tüm kanser sıklığında % 77 oranında azalma saptanmıştır. Bu çalışmada serum 25(OH)D düzeyi 28.8'den 38.4'ng/ml'e yükselmiştir¹⁴ (Şekil 9).

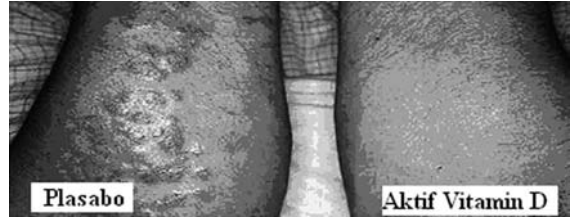
Sonuç olarak; vitamin D ve kanser sıklığını inceleyen araştırmaların çoğunluğu serum D vitamini düzeyi ile kanser insidansı arasında zayıf bir korelasyonun olduğuna işaret etmektedir. Çalışmalar daha çok D vitamini eksikliği olan bölgelerde serum D vitamini düzeyi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olabileceğine işaret etmekle birlikte, serum D vitamini düzeyinin normal olduğu bölgelerde D vitamininin kanser insidansı üzerine olan faydası belirsizdir. Sonuç olarak; total kanser mortalitesi ile bazal serum 25(OH)D konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar çoğunlukla epidemiyolojik veya eksperimental çalışmalara dayandırılmakta olup, büyük seriler tarafından prospektif çalışmalarla desteklenen sonuçlar değildir. Bu konuda yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır⁴⁰.

Deri hastalıkları⁴¹⁻⁴⁵

Deri, D vitamininin hem UV ışınlarının etkisi altında sentez ve aktive edildiği hem de D vitamini için otokrin ve parakrin olarak hedef olduğu tek organdır. Diğer yandan deride bulunan 24-hidroksilaz enzimi deride yapılan D vitamini ve metabolitlerini inaktif hale getirebilmektedir. Kültüre keratinositlerde yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin keratinosit proliferasyonunu inhibe ve diferansiyasyonunu ise stimüle ettiği gösterilmiştir. DVR'leri, keratinositler dışında sebace glandlarda ve saç folikülerinde de bulunmaktadır. DVR saç siklusu için esansiyel görev yapmaktadır ve saç foliküllerinin gelişimi, mezodermal dermal papilla hücreleri ve epidermal keratinositler arasındaki sinyal iletimi ile gerçekleşmektedir. DVR mutasyonu olan insanlarda epidermal keratinositlerde önemli bir diferansiyasyon bozukluğu olmazken, aynı DVR null farelerde olduğu gibi çoğunda alopesi gelişir. DVR null farelerde: hipokalsemi, hipofosfatemi, hiperparatiroidizm ve büyüme geriliği 21. güne kadar gelişirken, kısa süre

sonra perioral, periorbital ve daha sonra total alopesi ve büyük dermal kistler gelişir. Bu farelere destekleyici diyet uygulandığında normal mineral dengesi sağlandığı halde alopesinin düzelmediği gösterilmiştir. Dahası, DVR null fareler ve DVR normal olan farelerde D vitamini ve metabolitleri diyet ve güneş ışığı ile saptanamayacak düzeylere getirildiğinde; DVR null farelerde alopesi gelişirken, DVR normal olanlarda alopesi gelişmediği saptanmıştır. Bu durum D vitamininin yüksek veya düşük olmasının saç folikülünün patogenezinde önemli bir görev almadığını göstermektedir. Bu modelde DVR'nin olmaması ile DVR ligandının olmamasının saç folikülü üzerine farklı etki yaptığına işaret edilmektedir.^{11,12} DVR mutasyonu olan hayvan ve insanlarda gösterildiği üzere aktif D vitamini, CYPB1 ve ligand ko-aktivatör bağımsız olarak DVR'nin saç folikülü siklusunda etkili bulunmuştur. DVR null farelerde alopesi gelişiminin saç folikülünün keratinosit komponentindeki bozulmuş DVR etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu etkide hairless (Hr) ve beta katenin gibi DVR transkripsiyonel aktivitesini düzenleyen proteinlerin görev aldığı sanılmaktadır. Bu mutasyona bağlı olarak bu proteinlerin aktivitesinin bozulması DVR'nin keratinositler üzerindeki transkripsiyonel aktivitesini etkilemektedir.¹²

Psöriasis, epidermisteki keratinositlerdeki diferansiyasyonunda azalma ve proliferasyonunda artma ile karakterize ve muhtemelen Th1 ve Th17 hücrelerinin yönlendirdiği immün aracılıklı kronik generalize eritemli dermatozlu bir hastalıktır. Osteoporozlu ve uzun süredir psöriazisi olan bir hastaya osteoporozun tedavisi için D vitamini verilmiş ve hastanın deri lezyonlarında beklenmedik bir iyileşme sağlanmıştır. Böylece, psöriazisli olgularda D vitamininin etkisi tesadüfen ortaya çıkarılmıştır (Şekil 10). Bu hastalığın tedavisinde aktif D vitamini analogları (Calsipotriol, Tacalsitol, Maxikalsitol) ve kalsitirol güncel olarak kullanılmaktadır. Bu tedavide aktif D vitamininin T hücreler üzerinden enflamasyonu önleyici olmasının (IFN gamma, IL-2, IL-4, IL-5, IL8 azaltır, IL-10'arttırır) yanısıra ve keratinositlerde proliferasyonu inhibe, diferansiyasyonu uyarıcı (involukrin, transglutaminaz 1, keratin 1 ve 5 üzerinden) olarak görev almaktadır^{12,14}. Şekil 10'da psöriazisli bir vakada aktif vitamin D tedavisi sonrası klinik iyileşme gösterilmiştir.



Şekil 10. Psöriazisli bir olguda aktif D vitamini uygulaması sonrasında klinik düzelme (14 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

Yine aktif D vitamini veya analogları vitiligo, morfea, dev verru, Grover hastalığı, bazı hiperkeratozlar (hiperkeratotik palmoplantar egzama, areolanın nevoid hiperkeratozisi, akantozis nigrigansla birlikte meme başı hiperkeratozisi, seberoik keratoz) ve oral lökoplaki gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte başarı oranları değişkenlik göstermektedir. D vitamini, UVB'nin derideki zararlı etkilerini bir antioksidan olan metallothioni üretilmesini arttırarak önleyici olabilmektedir^{12,14}.

Enfeksiyon hastalıkları

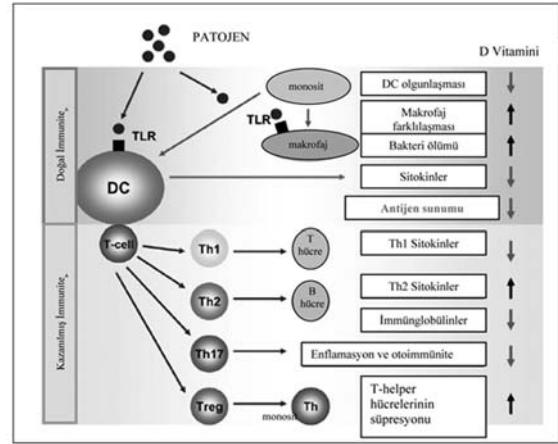
Balık yağının tüberküloz tedavisindeki etkisi 1800'li yılların ortalarına kadar uzanmaktadır. 1900'lü yılların başlarında ise güneş ışığı ile derinin mikobakteriyel enfeksiyonlarının tedavi edildiği gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz değil, aynı zamanda otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için risk oluşturduğu bildirilmiştir³⁹⁻⁴⁶⁻⁵⁶.

Monosit ve makrofajların D vitamininin bulunduğu bir ortamda kemotaktik ve fagositik özelliklerini artırdığı ve dolayısıyla antimikrobiosidal özelliklerinin güçlendiği gösterilmiştir. Bilindiği üzere; monosit ve makrofajların kazanılmış immünitede olduğu gibi antijen sunucu özelliklerinin yanında çeşitli enfeksiyonların invaziv özelliklerine karşı doğal immünitinin hareketlenmesinde de anahtar rolü oynamaktadırlar. Bunu Şekil 6 ve 7'de gösterildiği üzere çeşitli mikroorganizmaları TRL'ler aracılığı ile tanıma özelliklerinin olması; defensin ve katelisin gibi çeşitli antimikrobiosidal maddeleri üretmelerinin yanında bazı reaktif oksijen ürünlerini de üretmeleri sayesinde gerçekleştirmektedirler^{39,53}. Doğal immünite ile ilişkili olan bu TLR

reseptörleri sadece monosit/makrofajlarda değil, aynı zamanda bağırsak, gingiva, mesane akciğerler ve epidermise ait engel hücrelerde de bulunmaktadır. Mikroorganizmanın lipopolisakkarit komponenti TLR aracılığı ile stimüle edildiğinde DVR, 25(OH)D ve 1-alfa hidroksilaz aktive olur. Serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'in üzerine çıktığında 1-alfa hidroksilaz için aktif D vitamini sentezi bakımından yeterli substrat sağlanmış olur. Sonra aktif D vitamini nükleusa girerek innate (doğal) immüniteyi güçlendiren ve mikroorganizmanın parçalanmasına katkı sağlayan etkisini göstermiş olur. Diğer yandan, makrofajlarda lokal olarak üretilen aktif D vitamini; aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden ise immünglobulinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun bölgede kontrol edilmesine katkıda bulunur (Şekil 11). Örnek olarak; mikobakteri ile enfekte monosit, 25(OH)D düzeyi düşük (<8 ng/mL) bir ortam ile inkübe edilirse, bu durum monositlerin ölümü ile sonuçlanır. Enfekte monositler 25(OH)D düzeyi yüksek (28 ng/mL) olan bir kan ile inkübe edilirse bu ortam ise bakterilerin ölümüne neden olur. Bu sonuçlar D vitamininin enfeksiyonların azaltılmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Şekil 11'de D vitamini ile immün sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim gösterilmiştir⁴⁶⁻⁵⁶.

D vitamini eksikliği ve enfeksiyonlar arasındaki ilişkiye ait ilk prototip enfeksiyon Tbc'dir. Son 20 yıl içinde yapılan çalışmalarda azalmış serum 25(OH)D düzeyi ile TBC enfeksiyonuna duyarlılık ve enfeksiyonun ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Davies ve arkadaşları⁴⁸ tarafından kültür pozitif tüberkülozlu olgularda serum 25(OH)D düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Wilkinson ve arkadaşları⁴⁹ 2000 yılında yayımladıkları çalışmalarında Londra'da yaşayan Hintlilerde serum 25(OH)D eksikliği oranını (<10 nmol/L) aktif tüberkülozlu olgularda % 67, kontrol grubunda (>11 nmol/L) % 26 oranında saptamışlardır.

Yine yapılan çalışmalarda, çocuklarda düşük veya yetersiz serum D vitamini konsantrasyonları ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Muhe ve arkadaşları⁵⁰ Etiyopyalı çocuklarda yaptıkları araştırmada nutrisyonel riketsli olgularda



DC: Dendritik hücre

Şekil 11. D vitamini, İmmün sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim
(14 numaralı makaleden uyarlanmıştır).

pnömoni arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Wayse ve arkadaşları⁵¹ subklinik D vitamini eksikliği olan vakalarda (<10 ng/ml) alt solunum yolu enfeksiyon sıklığının 11 kat arttığını tespit etmişlerdir. Bu konuda yapılan çalışmaların ortak sonucu; D vitamini eksikliğinin enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve enfeksiyon belirti veya bulgularının iskelet sistemi bulgularından önce ortaya çıktığını göstermeleridir.

D vitamini eksikliği durumunda, özellikle kış aylarında invaziv pnömokokal enfeksiyonlar, meningokokal enfeksiyonlar, A grubu streptokokal hastalıklar sık görülmektedir. Bu üç bakteri de D vitamininin indüklediği antimikrobiyosidallere duyarlıdır. Sonuç olarak farmakolojik dozda D vitamininin adjuvan olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olabilir.⁴⁷⁻⁵³ Bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 U vitamin D desteği sağlananlarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonunun gözlenmediği bildirilmiştir⁵⁵.

Kistik fibrozis tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan olgularla düşük serum D vitamini düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır. Bu vakalarda çoğunlukla dirençli mikroorganizmalar solunum yolu patolojilerinden sorumlu tutulmaktadır. Katelisin bir antimikrobiyal peptittir ve aktif D vitamini tarafından düzeyi artmaktadır. Yim ve arkadaşları⁵³ kistik fibrozisli olguların bronşial epitel hücrelerinde aktif D vitamini aracılıklı olarak katelisin üretimini arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda

inhale aktif D vitamini şeklinin geliştirilerek kistik fibrozisli hastaların bronşial epitelyum hücrelerinde katelisin ekspresyonunu artırmak suretiyle tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının önlenebileceğine işaret edilmektedir.

Çocuklarda D vitamini ve respiratuar enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma Rehman ve arkadaşları⁵⁴ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yaşları 3-12 yıl arasında değişen ve sık akciğer enfeksiyonu geçiren 27 non-raşitik (ALP düzeyleri yüksek) çocuğa 60.000 U D vitamini ve 650 mg/gün Ca, altı hafta süre ile verilmiş ve son altı ay içerisinde en fazla bir kez akciğer enfeksiyonu geçiren yaş ve cinsleri uygun 20 çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır. Dokuz aylık tedavi süresince her iki grupta akciğer enfeksiyonuna yakalanma bakımından bir fark saptanmamıştır.

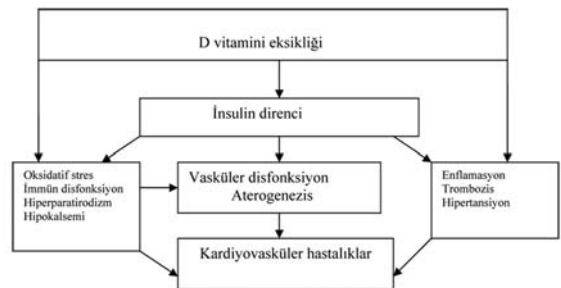
Solunum sistemi hastalıkları

D vitamini hücrel immün yanıtın başlaması ve idamesinde esas görev yapan antijen sunan hücreler üzerine inhibitör etki yapmaktadır (Şekil 11). D vitamininin, doza bağımlı olarak Th 1 hücreleri, dolayısıyla enflamatuar sitokinleri (IL-1 alfa-beta, IL-12, Gm-CSF, interferon gamma gibi) inhibe ettiği, IL-4, 5, 10 gibi Th2 bağımlı sitokinlerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. D vitamininin enflamatuar sitokinleri (IL-12) baskılayıcı etkisini NF kappa B yolağı ile etkileşime girerek başarmaktadır. Diğer yandan, D vitamininin T hücreler üzerine anti-proliferatif ve B hücreler üzerine doğrudan veya dolaylı olarak antikor yapımını baskılayıcı etki gösterdiği; yine Treg hücrelerini aktive ederek periferik oto-reaktif T hücrelerini baskılayarak astım gibi otoimmün hastalıkların gelişmesini azalttığı bildirilmektedir. İmmün sistem hücrelerine ek olarak solunum sistemi epitelyal hücreleri de aktif D vitaminini sentezleyebildiği, böylece yerel olarak immün sistemin güçlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca D vitamini uygulamasının glukokortikoid dirençli astımlı olgularda CD4 hücrelerden IL-10 salınımını arttırarak glukokortikoidlere astım cevabını iyileştirdiği; solunum yolu epitelinin remodelingini sağlayarak doğrudan antiproliferatif etki gösterdiği, böylece astımda solunum yollarının daralmasını engelleyerek iyileşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir^{12,56}.

Kalp ve damar hastalıkları

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğuna dikkat çekilmiştir.^{12,14,57-60} Bu çalışmaların önemli bir kısmında serum 25(OH)D düzeyinin özellikle 20-25 ng/ml'in altına düştüğünde, serum D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ters ilişkinin belirgin hale geldiği bildirilmektedir. Yine aktif D vitamini tedavisinin kronik böbrek yetmezliği olan vakalarda özellikle erken dönemde kardiyovasküler mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler sisteme ait endotelial hücreler, kardiomyozitler, vasküler düz kas hücrelerinde DVR bulunur ve aktif D vitamini ile etkileşime girerler. Yapılan bir ön çalışmada aktif D vitamini ile inkübe edilen kardiomyositlerde; hücrel proliferasyonun inhibe olduğu, kardiomyosit formasyonunun arttığı, anti-apoptotik etkinin olduğu ve hücre döngüsünde görev alan genlerin ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği durumunda Th 1 hücreleri üzerinden interferon gamma salınımına bağlı olarak aktif makrofajlar üzerinden enflamatuar sitokinlerin (IL-1 Beta, IL-6, TNF-alfa) düzeylerinde artma olduğu, bu durumun LDL oksidasyonunu arttırdığı, aterom plağında destabilizasyon ve yırtılma sonucunda tromboz riskinin yükseldiği ileri sürülmektedir. Şekil 12'de D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Yaşları 12-19 arasındaki 3577 adolesan üzerinde son yıllarda yapılan bir NHANES çalışmasında; düşük D vitamini düzeyinin hipertansiyon, yüksek kan şekeri ve metabolik sendrom ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş, cins, ırk ve sosyo-ekonomik durum ve



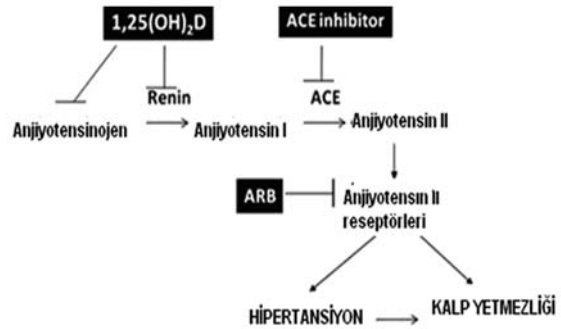
Şekil 12. D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki

(57 numaralı makaleden uyarlanmıştır).

fiziksel aktivite ayırt edildikten sonra serum 25(OH)D düzeyi 15 ng/ml'in altında olan vakaların 26 ng/ml'in üzerinde olanlara göre hipertansiyon, metabolik sendrom ve kan şekeri yüksekliği oranının 2-4 misli yüksek olduğu bildirilmiştir⁵⁷.

Ayrıca, nefronlarda bulunan ve renin salgılayan juksta-glomerüler hücreler aktif D vitaminine duyarlıdır (Şekil 12). DVR null farelerde Ca düzeyleri diyetle normale getirilmiş olanlar dahil olmak üzere renin düzeylerinde artma gösterilmiştir. Bu durum plazma anjiyotensin II düzeylerinin artmasına neden olmakta ve sonuçta sistemik hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır. DVR delesyonunun indüklediği bu hipertansif etki ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ile bloke edilmektedir. Yine 1-alfa hidroksilaz eksikliği olan farelerde renin düzeylerinde artma saptanmıştır. Böylece, reninin aktif D vitamini tarafından negatif ve direk olarak etkilendiği anlaşılmaktadır. Sıçan çalışmalarında aktif D vitamini kardiyak kontraktiliteyi artırmakta ve TIMP 1-3 gibi doku spesifik metalloproteazları artırarak kardiyak fibrozisi inhibe edebilmektedir. D vitamininin diyabetik sıçanlarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir^{12,14}.

Normotansif ve hipertansif hastalarda hipertansiyon ile serum aktif D vitamini konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. D vitamini ve Ca desteği ile kan basıncının normalleştiği kısa süreli çalışmalarda gösterilmiştir.^{59,60} Wang ve arkadaşları⁶⁰ daha önce kardiyovasküler bir problemi olmayan ve yaş ortalaması 59 yıl olan, 1739 (% 55 kadın) kişinin; ortalama 5.4 yıllık takipte (maksimal 7.6 yıl) olguların 120'sinde kardiyovasküler sisteme ait bir problemin (miyokard enfarktüsü, anjina, koroner yetmezlik, serebrovasküler olay ve kalp yetmezliği gibi) ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bu vakalarda serum 25(OH)D düzeyi 15 ng/mL nin altında olanlarda kontrol grubuna göre (serum 25(OH)D > 15 ng/mL) kardiyovasküler sisteme ait ilk problemin ortaya çıkma riskinin özellikle hipertansiyonlu vakalarda daha yüksek (en az iki misli) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte olduğu vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, D vitamini desteğinin kardiyovasküler hastalık riskini



ACE: Anjiyotensin converting enzim,
ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri.

Şekil 13. D vitamini ve renin-anjiyotensin sistemi etkisi.

azaltıp azaltmadığı konusunun yeni çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır⁵⁷⁻⁶⁰.

D vitamini eksikliğine bağlı riketsli vakalarda gelişen kardiyomiyopatinin nütrisyonel riketsin tedavisi ile düzeltildiği birçok vakada gösterilmiştir.⁶¹ Yine maternal D vitamini eksikliğinin preeklamsi riskini artırdığı ve düşük doğum ağırlığı ile birlikte olduğu bildirilmiştir.^{62,63}

D vitamini, antikoagülanları artırıp, prokoagülanları ise azaltmaktadır. DVR null farelerde trombosit agregasyonunun ve tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir. Dissemine intravasküler koagülasyon oluşturulan farelerde aktif D vitamininin trombozu azalttığı gösterilmiştir.¹² Birçok klinik çalışmada D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Geniş bir seride yedi yıl süre ile günde 1 gr Ca ile 400 U D vitamini kullananlarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskinde artma saptanmamıştır.^{12,57,60}

Özet olarak gerek invitro hücresel çalışmaları, DVR null sıçan çalışmaları ve gerekse klinik çalışmalar dikkate alındığında D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıkları predispose ettiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, D vitamin fazlalığı da ektopik yumuşak doku kalsifikasyonuna yol açacağından dikkatli olunmalıdır.

Kas hastalıkları

D vitamini ve kas fonksiyonları arasındaki ilişkiye ilk olarak riketsli olgularda sık rastlanılan hipotoni yakınması ile dikkat

çekilmiştir. İnsanlarda sağlıklı bir kas dokusunun idamesinde D vitamininin rolünü dört basamakta değerlendirmek mümkündür. D vitamini eksikliğine bağlı miyopatinin ilk önemli klinik bulgusu proksimal kas güçsüzlüğüdür (kasların kasılma ve gevşeme zamanlarında uzama). D vitamini eksikliği durumunda kaslarda diffüz ağrı, “badi” yürüme, oturma ve merdiven çıkma hareketlerini yapmada zorlanma sık karşılaşılan bulgulardır. İkinci olarak; DVR insan kas hücrelerinde ekspres olabilmekte ve DVR aktivasyonu kas hücrelerinde de novo protein sentezini, kas hücrelerinde büyüme ve fonksiyonlarındaki düzelmeyi arttırabilmektedir. DVR nakavt farelerde erişkin yaşamda kas hücrelerinde immatürite, hacim ve şekil bozuklukları bildirilmiştir^{12,14,34}. Bu anormallikler sistemik Ca uygulanması ile Ca’yı normale getirilen olgularda devam etmiştir. Üçüncü olarak; yapılan gözleme dayalı çalışmalarda serum 25(OH)D ile kas kuvveti ve alt ekstremitte fonksiyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Dördüncü olarak; yapılan birçok kontrollü çalışmada D vitamini uygulamasının kas kuvveti ve dengesini arttırdığı; böylece düşme riskini azalttığı bildirilmiştir. Hatta D vitamini eksikliğinin kas dokusuna ait bulguları iskelet sisteminden önce belirdiği bildirilmiştir.^{12,14} En iyi kas fonksiyonları için gerekli olan D vitamini düzeyi için eşik değer bir çalışmada 20 ng/ml bildirilmekle birlikte kas fonksiyonlarının daha iyi işlev görmesi için serum 25(OH)D düzeyinin >40ng/ml olması gerektiğini savunanlar da vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda 2-12 ay süre ile günde 800 U/gün D vitamini uygulaması yapılan yaşlılarda alt ekstremitlerde kuvvet ve fonksiyonun % 4-11 oranında düzeldiği; beş ay süre ile günde 800 U D vitamini verilen yaşlılarda düşme oranının % 72 oranında azaldığı gösterilmiştir⁶⁴.

Ağrı

Serum D vitamini düzeyinin 12 ng/ml’nin altında bulunmasının ciddi kas zafiyeti ve ağrı ile karakterize osteomalazik miyopatiye neden olduğu ve bu durumun D vitamini replasmanı ile düzeldiği bildirilmiştir. Spesifik olmayan kas iskelet sistemine bağlı ağrının osteomalaziye bağlı kemik ağrısından önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu nedenle persistan spesifik olmayan kas ağrılarında D vitamini eksikliği ayırt edilmelidir. Bu durum yetersiz Ca-P ve

kötü organize kemik matriksi’nin periosta dışı doğru baskı yapmasından kaynaklanmaktadır. Diğer yandan; tip 2 DM’li olgularda kemik ağrılarının D vitamini desteği ile iyileştirildiği gösterilmiştir. Bu durumun esas nedeni bilinmemekle birlikte; D vitamininin nöronal farklılaşma ve büyüme, nöro-müsküler fonksiyonları olumlu etkilemesi üzerinde durulmaktadır. Tüm bu bilgilere rağmen D vitamini ile ağrı arasında kanıta dayalı inandırıcı bilgilerin doğrulanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.^{14,64}

Obesite

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve DVR bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Kemik iliğinden elde edilen DVR null mezankimal hücrelerde adipogenezise ait belirteçlerde artış saptanmıştır. Aktif D vitamini, tercihen mezenkimal hücrelerden osteoblastik hücrelere doğru diferansiyasyonu arttırırken, adipogeneziste inhibisyona neden olmaktadır. Adipogenezis üzerine aktif D vitamini-DVR etkisi, bazı mediyatörler aracılığı ile yönlendirilmekle birlikte, in vivo olarak D vitamini eksikliğinin vücut kompozisyonu üzerine olan etkisinin sonuçları yeni çalışmaları beklemektedir¹².

Alemzadeh ve arkadaşları⁶⁵ tarafından obes çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği ile adiposite, insülin duyarlılığı, etnisite ve mevsimler arasındaki ilişki araştırılmıştır. D vitamini yetersizliği/eksikliği olan vakalarda vücut kitle indeksi, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Yine, bu çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif, glukozile hemoglobin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar; D vitamini eksikliği olan obes çocuk ve adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak glukoz metabolizmasında bozukluk için D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadırlar. Obesitede artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir. Diğer yandan, düşük D vitamini düzeyinin de aktivitenin azalmasından dolayı indirek olarak obesiteye yol açabileceği bildirilmiştir. Eşit olarak güneş ışığı ile karşılaşmaya bırakılan obes bireyler, obes olmayan bireylerin yarısı kadar D vitamini üretebilmektedir. Sonuç olarak; diyet veya besinlerle alınan

vitamin D, öncelikle, yağ dokusu hücreleri tarafından hemen alınır ve kış aylarında üretimi azaldığında veya oral alımı yetersiz kaldığında dolaşıma salınarak metabolize olur. Bununla birlikte, yağ dokusunun miktarı ile serum vitamin D düzeyleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. Obeslerde serum 25OHD düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu ve böylece obezlerde serum 25OHD düzeyin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan düşük vitamin D düzeyinin kaslarda oluşturacağı hipotonisite ve bunun yaratacağı hipoaktif yaşam da obesiteye katkıda bulunan bir faktör olabilir⁶⁶.

Beyin işlevleri

DVR ve D vitamini metabolizmasında görev alan enzimler fare beyninin hemen tüm bölgelerinde bulunmaktadır. Yapılan in vitro çalışmalarda D vitamininin aktif nöronal glial hücre kültürlerinde, glial hücre kökenli nörotropik faktör (GDNF), nerve growth faktör (NGF) ve nörotropin-3 sentezlendiği gösterilmiştir. DVR null farelerde, kognitif fonksiyonlarda bozulma olmadan motor hareketlerde bozulma olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, Ca ile desteklenen DVR null farelerde davranış şeklinde anormallik olduğu, anksiyöz davranışlar geliştiği gösterilmiştir. Erken bebeklik dönemindeki basit D vitamini eksikliğinin nöro-davranışsal problemlere yol açtığı ve D vitamini eksikliği olan sıçan yavrularında beyin dokusunun ve ventriküllerin daha büyük olduğu, beyin hücre proliferasyonunda artmanın ve korteks kalınlığında azalmanın olduğu gösterilmiştir. Moleküler düzeyde ise D vitamini eksikliği olan sıçanlarda NGF, azaldığı tespit edilmiştir ve bu etkilerin geçici olmayıp kalıcı olduğuna yapılan in vitro çalışmalar sonucunda varılmıştır¹².

Geçici olarak perinatal dönemde D vitamini eksikliği geliştirilen sıçanlarda hipokampal ve prefrontal bölgede hücresel fonksiyonlara karışan 30'a yakın proteinin sentezinde disregülasyon geliştiği gösterilmiştir. Bu disregüle proteinlerin yarısının şizofreni, otizm, depresyon ve multipl skleroz gibi hastalıkların etiopatogenezinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Yine hayvan çalışmalarında gelişimsel D vitamini eksikliğinin uzun dönemde kalıcı öğrenme ve hafıza bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir.¹²

İnsanlarda D vitamini eksikliğinin erken beyin gelişimi üzerine olan etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur. Bununla birlikte, in vitro olarak D vitamininin beyin hücreleri üzerine nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. D vitamininin bu etkisinin, nöronal Ca regülasyonu, immün modülasyon, antioksidatif mekanizma, sinir iletiminin ve detoksifikasyon mekanizmalarının arttırılmasına bağlanmaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği olanlarda MMSE skorumla sistemine göre kognitif fonksiyonlarda bozukluk saptanmıştır. Yine depresyon, depresyonun ciddiyeti ve D vitamini eksikliği ve hiperparatiroidizm arasında güçlü ilişkinin olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Maternal D vitamini eksikliğinin çocuklarda şizofreni riskini arttırdığı bulunmuştur. Hayatın ilk yıllarında düzenli ve aralıklı olarak 2000 U/gün veya üzerinde D vitamini uygulanan erkeklerde şizofreni riskinin azaldığı bir çalışmada saptanmıştır. D vitamini eksikliği ile yaşlılarda Alzheimer hastalığı çocuklarda otizm arasında ilişki olduğu klinik çalışmalarda bildirilmiştir⁶⁷⁻⁷⁰. Sonuç olarak; günümüzde D vitamini ile beyin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bu konuda fikir veriyor olsalar bile sebep sonuç ilişkisini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Üreme sistemi hastalıkları

DVR null dişi farelerde uterin hipoplazi, ovarian folikülogeneziste bozulma geliştiği, fertilitenin %75 oranında azaldığı gösterilmiştir. Fertilitedeki azalma hipokalsemi düzeltildikten sonra da devam etmektedir. Bu durum D vitamininin fertilitate üzerine olan etkisinin dolaylı olmaktan çok doğrudan olduğunu düşündürmektedir. Yine, hayvan çalışmalarında D vitamini eksikliğinin erkek sıçanlarda azospermi, hipomobilitate, testiküler morfolojide bozulma yaparak fertilitate azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu farelerde LH ve FSH düzeylerinin artması olayın gonadal olduğunu düşündürmektedir.¹²

D vitamini reseptör gen polimorfizmi ve hastalıklar

Vitamin D reseptör genine ait çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Bunlar N-terminal bölgede yer alan Fok I, C terminal bölgede yer alan BsmI, Apa I, Taq I, Tru I, Poli A mikrosatellit ve 5'promotor bölgede

çok sayıda bulunan cdx-2 polimorfizmleridir. Örnek olarak; DVR'deki Bsml polimorfizmi kas kuvveti ile ilişkili bulunmuştur⁷¹. Yine, ülkemizdeki nütrisyonel riketsli olgularda Apa I polimorfizmi kontrol grubuna göre yüksek oranda bulunmuştur.⁷²

DVR gen polimorfizmleri, kemik mineral dansitesi, enfeksiyonlar (tüberküloz), kanser, kronik böbrek yetmezliği, nefrolitiazis, diyabet ve diğer bazı otoimmün hastalıklarda (lupus, otoimmün hepatit, siroz, Crohn hastalığı, multipl skleroz, Graves hastalığı gibi) çalışılmıştır. Günümüze değin polimorfizm ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, halen elde edilen veriler neden-sonuç ilişkisinden çok bir birlikteğe (asosiyasyon) veya spesifik bir durum lehine duyarlılık artmasına işaret etmektedir⁷¹.

Sonuç olarak yukarıda değerlendirmeler bir bütün olarak değerlendirildiğinde; yapılan epidemiyolojik çalışmalarda rikets, osteomalasi gibi hastalıkların önlenmesi ve normal kemik kalitesinin idamesi için serum 25OHD düzeyi 20 ng/mL'nin üzerinde tutulması önerilmekle birlikte, kanser, otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalık riskini azaltmak için serum 25OHD düzeyinin 30 ng/mL'nin üzerinde olması gerektiği vurgulanmaktadır. Bunu sağlamak için ise günde en az 800-1000 U vitamin D alınması gerektiği önerilmektedir. Günde 2000 U ye kadar vitamin D desteğinin çocukluk ve erişkin yaş grubunda vitamin D zehirlenmesine yol açmayacağı bildirilmektedir. Amerikan Tıp Enstitüsü tarafından yayımlanan bir rapora göre oral vitamin D desteğinin tolere edilebilen üst sınırları belirlenirken hiperkalsemi, hiperkalsiuri ve ektopik kalsifikasyon oluşturmamasına dikkat edilmelidir. Buna göre; vitamin D oral desteği için tolere edilebilen üst limitler; 0-1 yaş için 1000 U/gün, 1-3 yaş için 2500 U/gün, 3-8 yaş için 3000 U/gün, 9 yaş üzeri, erişkin ve hamileler için ise 4000 U/gün olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, vitamin D ve kronik hastalık arasındaki sebep-sonuç ilişkisini araştıran yeni ileriye dönük, randomize girişimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: S Karger AG 2003: 1-13.
- Wharton B, Bishop N. Rickets. Lancet 2003; 362: 1389-1400.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11-12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-2072.
- Chesney WR. Rickets: an old form for a new century. Pediatr Int 2003; 45: 509-511.
- Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. İçinde: Sencer E (ed) Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları). İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2000: 1-38.
- Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 224-241.
- Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135: 2739S-2748S.
- Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multipleclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 60-64.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1080S-1086S.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. JCEM 2009; 94: 26-34.
- Ozkan B. Nutritional rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010; 4: 137-143.
- Lips P. Vitamin D physiology. Progr Biophys Mol Biol 2006; 92: 4-8.
- Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 381-400.
- White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. Infec Immun 2008; 76: 3837-3843.
- Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune diseases prevalence. Exp Biol Med 2004; 229: 1136-1142.
- Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. J Am Col Nutr 2008; 27: 690-701.
- Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. Altern Med Rev 2008; 13: 6-20.
- Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008; 122: 398-417.
- Glowacki J. Vitamin D inadequacy in 2007: what it is and how to manage it. Curr Opin Orthop 2007; 18: 480-485.
- Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. Trends Endocrinol Metabol 2010; 21: 375-384.

22. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-478.
23. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68: 261-269.
24. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773.
25. Adorini L, Penna G, Gerratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 437-441.
26. Adorini L. 1,25 dihydroxy vitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Invest Drugs* 2002; 3: 1458-1463.
27. Lemire JM, Archer D. 1,25-OH(2)D3 prevents the in vivo induction of the murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1103-1107.
28. Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hanninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 266-271.
29. Mahon B, Gordon Z, Cruz J, Osman F, Cantorna M. Cytokine profile in patients with MS following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-132.
30. 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: 1500-1503.
31. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *JCEM* 2007; 92: 2017-2029.
32. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 82-92.
33. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-776.
34. Kulie T, Groff A, Medmer J, Hounsbell J, Scragger S. Vitamin D: a evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 698-706.
35. Stehcschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009; 122: 793-802.
36. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-OH(2)D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell culture. *Endocrinology* 1981; 108: 1083-1086.
37. Abe E, Miyaura C, Skagami H, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1,25-OH(2)D₃. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78: 4990-4994.
38. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
39. Hewison M. Vitamin D and the immun system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-379.
40. Weisman Y. Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 8: 103-107.
41. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004; 92: 436-440.
42. Barger Lux M, Heney M. Effects of above average summer sun exposure on serum 25OH vitamin D and calcium absorption. *JCEM* 2002; 87: 1517-1524.
43. Özmen İ, Köse O. Vitamin D ve deri. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008; 2: 77-83.
44. Xie Z, Komuves L, Yu QC, et al. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 11-16.
45. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D actions. *Endocrinol Metab North Am* 2010; 39: 333-346.
46. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65: 106R-113R.
47. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spielberg HL. immunosuppressive actions of 1,25-OH(2)D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704S-1708S.
48. Davies PD, Brown RC, Woodhead JD. Serum concentrations vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985; 40: 187-190.
49. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toosi Z, et al. Influence of vitamin D deficient and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis in Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet* 2000; 365: 618-621.
50. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.
51. Wayse W, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory tract infections in Indian children under 5 year. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 563-567.
52. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balcı H, Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2007; 63: 473-477.
53. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403-410.
54. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 58.
55. Channel JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol* 2006; 134: 1129-1140.
56. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 20-25.

57. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1515-1522.
58. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-1637.
59. Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1989; 2: 20-25.
60. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease circulation. 2008; 117: 503-511.
61. Olgun H, Ceviz N, Ozkan B. A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 152-154.
62. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *JCEM* 2007; 92: 3517-3522.
63. Hollis B, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006; 179: 1287-1290.
64. Barthozewska M, Kamboj M, Patel D. Vitamin D: muscle function and exercise performance. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57: 849-861.
65. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008; 57: 183-191.
66. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
67. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003; 63: 73-78.
68. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 202-205.
69. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, Vander Velde N, et al. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive function. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 539-543.
70. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, et al. Depression is associated with decreased 25 hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 508-512.
71. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphism and diseases. *Clinica Chimica Acta* 2006; 371: 1-12.
72. Bora G, Ozkan B, Dayangaç-Erden D, Erdem-Yurter H, Coşkun T. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Turkish children with vitamin D deficient rickets. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 30-33.
73. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930. Epub ahead of print Jun 6.