

D Vitamininin Çeşitli Hastalıklardaki Nadir Kullanım Alanları

The Area of Usage of the Vitamin D in Different Diseases and Unknown Benefits

Aysun Genç¹, Duygu Gülmez Sevim², Aslı Tok Özen³, Gülden Yılmaz⁴

¹ Ankara Üniversitesi Haymana Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Fizyoterapi Programı, Ankara, Türkiye
² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
³ Ankara Üniversitesi Haymana Meslek Yüksekokulu, Sağlık ve Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı, Ankara, Türkiye
⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

D vitamini, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini, emilim ve metabolizma üzerinden etkileyerek düzenler. D vitamini reseptörlerinin vücudun birçok doku ve hücrelerinde tespit edilmesiyle, klasik olmayan etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Hiperkalsemik etkilerinin ortaya çıkmadığı dozlarda verilen vitamin ile diabetes mellitus, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz, metabolik sendrom gibi birçok hastalıkta elde edilen umut veren sonuçlar mevcuttur. Bununla beraber hangi hastalara ve risk faktörü olanlara hangi dozlarda önerileceği konusu belirsizdir. Bu derlememizde rutin kullanım alanları dışında D vitamini uygulamaları ve elde edilen sonuçları ayrı ayrı ele alınarak derlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: *D Vitamini, Kanser, Göz Hastalıkları, Nörolojik hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları*

Vitamin D regulates the serum calcium and phosphorus levels by effecting absorption and metabolism of these minerals. Since determining the vitamin D receptors are expressed in many tissue and cells, non-classical effects of vitamin D was begun to be investigated. Promising results with non-hypercalcemic doses of vitamin D are available in many diseases such as diabetes mellitus, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis and metabolic syndrome. Additionally the patient selection, risk factors and doses of the vitamin are uncertain. We aimed to review non-routine usages of vitamin D and obtained results.

Key Words: *Vitamin D, Cancer, Eye Diseases, Neurologic Diseases, Infection Disease*

D vitamini, mineral dengesinde görevli bir bileşiktir. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini, bu minerallerin metabolizma ve emilimini etkileyerek düzenler. Hedef organları böbrekler, ince barsaklar ile kemiktir ve bu organlardaki etkiler aktif formu olan kalsitriol tarafından ortaya konulur. D vitamini eksikliğinde klasik olarak çocuklarda rikets hastalığı, erişkinlerde ise osteoporoz izlenir (1).

Klasik olarak D vitamini eksikliği, güneş ışınlarına zayıf maruziyet, malabsorbsiyon, fenitoin ve fenobarbital gibi çeşitli medikasyonlara bağlı artmış katabolizma ve infantlarda D vitamininden fakir anne sütü ile beslenme sonucunda oluşmaktadır. Klinik genel olarak sessiz olmakla birlikte, erişkinlerde kronik kas ağrıları ile belirti verilebilir. D vitamini yetmezliğinin tedavisi ve tedavi süresi hastanın yaşına, altta yatan nedene göre değişkenlik gösterir. (2,3).

Son zamanlarda D vitamininin klasik olmayan etkilerinin araştırıldığı yayınlar ardı ardına bildirilmektedir. Bu çalışmalar sayesinde D vitaminin aktif formu olan kolekalsiferol (vitamin D₃) reseptörü insan vücudunun birçok doku ve hücrelerinde tespit edilmiştir. Kanser, otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus (DM) gibi bazı hastalıklarla D vitamini arasındaki ilişkiler hakkında birçok hipotez ortaya konulmuştur (2). Ayrıca doğuştan ve kazanılmış immünitedeki etkileri çalışılmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak kalsitriolün gen düzeyinde aktivite artışına neden olduğu öne sürülmüştür (4). Aynı zamanda vitamin D eksikliği ile multipl skleroz (MS), ateroskleroz ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişimi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (2). Biz bu yazımızda D vitamininin rutin kullanım alanları dışındaki uygulamalarını ve sonuçlarını ayrı ayrı ele alarak derlemeyi amaçladık.

Geliş tarihi : 12.06.2015 • Kabul tarihi: 30.06.2015

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Aysun Genç

Tel: 652 38 20
E-posta: draysung@yahoo.com
Ankara Üniversitesi Haymana Meslek Yüksekokulu Fizyoterapi Programı Öğretim Üyesi Yenimahalle Ankara Caddesi Haymana/Ankara

Vasküler hastalıklar ve Diabetes mellitus

Osteoporoz ile karotid arter aterosklerozu arası ilişki olduğu ve kardiyovasküler hastalıklarda 25-(OH) D vitamini seviyesinin genel olarak düşük olduğu bilinmektedir. D vitamini ve vasküler etkilerinin incelendiği literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Günlük oral olarak yüksek doz D vitamini verilen ratlarda serum lipidleri, CRP ve adezyon moleküllerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca aortik halkalar D vitamini ile inkübe edildiğinde nitrik oksit anlamlı olarak artmış, malondialdehit ise anlamlı olarak azalmıştır (5). D vitaminine benzer olarak kalsitriol tedavisi (1µg/kg) intakt renal fonksiyonu olan ratların aort media tabakası içinde vasküler kalsifikasyonu zaman-bağımlı olarak indükler. Kalsitriol çekilmesinden sonra vasküler kalsifikasyonlar hızlı olarak geriler ve 9 hafta içinde % 75'e varan oranlarda aortta kalsiyum ve fosfor azalır (6). Üremik ratlarda ise non-hiperkalsemik dozlarda (0,25 mg/kg/gün) oral kalsitriol tedavisi dahi, intima ve media tabakalarının tutulduğu difüz aortik kalsifikasyonla sonuçlanır. Ek olarak deneklerde sol ventriküler hipertrofi görülür (7). Bu iki çalışmadan da anlaşılacağı üzere D vitamini tedavisinde böbrek fonksiyonları mutlak göz önünden bulundurulmalıdır.

Tip 1 DM olan hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedeni vasküler komplikasyonlar olup ana patolojik mekanizma aterosklerozdur (8). Tip 1 DM'de D vitamini eksikliği glukoz intoleransını ve insülin sekresyonunda değişiklikleri predispoze eder. Moleküler düzeyde pankreatik β hücre disfonksiyonu ile sistemik inflamasyonda bozukluk vardır (9). Diabetik ratlar üzerinde bu konuyu araştırmak için yapılan bir çalışmada, yüksek doz aktif D vitamini patolojik aortik değişiklikleri ve kollajen depolanmasını azalttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada DM nedeniyle artan Toll Like Receptor 4 (TLR4), Myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88), Nuclear Factor kappa B (NF-κβ) seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (8).

Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) mikrodizin teknoloji kullanılarak kalsitriolün ve D vitamini analogu parikalsitriolün 100'den fazla gende upregulasyon ve 50'den fazla gende ise baskılanma yaptığı gösterilmiştir (10). Endotel hücreler 1-α hidroksilaz aktivitesi gösterebilir ve endotel hücre aktivasyonunun parakrin/intakrin düzenleyici etkisi olan kalsitriol üretir. Endotel hücrelerinde kalsitriol antijen ile indüklenmiş, sitokin aracılı endotel hücre aktivasyonunu genel olarak ve özellikle TNF-α ile indüklenmiş adezyon moleküllerini inhibe eder. Bu etkilerin fizyolojik olarak önemi olabilir çünkü adezyon moleküllerinin ateroskleroz erken evrelerinde etkili olduğu hakkında kanıtlar mevcuttur (11).

Arteriyel kalsifikasyona ek olarak D vitamininin intimal hiperplazi üzerine etkileride çalışılmıştır. Ratlarda balon ile hasarlanmış arterler üzerinde yapılan çalışmada D vitamini ile tedavi edilen deneklerde anlamlı olarak intimal kalınlık fazla bulunmuştur (12).

DM'nin patogenezinde ve hastalıktan korunmada D vitaminin rolü vardır. Hayvan modellerinde aktif D vitamini, T hücre diferansiyasyonunun düzenlenmesi, dendritik hücre aktivasyonu ve sitokin sekresyonu artırması ile tip 1 DM için koruyucudur (13). Aktif D vitamini aynı zamanda β-hücre fonksiyonunu etkiler. Wang ve ark.(14) tarafından diabetik farelerde erken hayatta uygulanan D vitamini desteği streptozosin ile indüklenmiş açlık kan glukozunu ve, DM insidansını azaltabildiği ile sonuçlanmıştır. Yine bu çalışmada insülin içeriğini up-regüle ettiği ve pankreas adacık hücre hasarını azaltabildiği sonucunda varılmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada da yaşam boyu yüksek doz D vitamini desteği alan farelerde güvenli olarak DM'nin önlenildiği vurgulanmıştır (15). Diyet ile indüklenmiş obez farelerin kullanıldığı çalışmada D vitaminin ve kalsiyumun adipozite üzerine etkileri araştırılmış, yüksek doz D vitamini ve kalsiyum alımı apoptozun indüksiyonu ve kalsiyum bağımlı apoptotik proteazların aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve D vitamini ile birlikte kalsiyum verilmesinin

adipoziteyi azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (16). Barengolts ve ark.(17), çift kör, randomize ve vaka kontrollü prediabetik ve D vitamini eksikliği olan Afro-Amerikan erkekleri dahil ettiği çalışmada, D vitamini desteği alan grupla plasebo grubu arasında, 12 ay sonra oral glukoz insülin duyarlılığı ile hemoglobin A1c açısından anlamlı bir fark tespit edilememiş ve glisemik sonuçları düzeltmediği gösterilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda D vitamininin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri aydınlatılmaya çalışılmış, hayvan deneylerinde başarılı sonuçlar alınsa da insanlarda etkilerin gösterilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Sinir Sistemi

Multipl skleroz (MS); kronik, inflamatuvar, demiyelizan bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Otoimmün hastalıklarda deneysel çalışmalar, D vitamininin immün sistem üzerindeki etkileri ortaya konulmaya başlandıktan sonra hız kazanmıştır. Cantorna ve ark.(18) in vivo olarak 1,25-(OH)₂ D₃'ün deneysel otoimmün ensefalomyelit oluşumunu engellediğini göstermiştir. Cantorna ve ark.(19) yaptıkları diğer bir çalışmada ise 1,25-(OH)₂D₃'ün ve kalsiyumun immün cevabı düzenlediği desteklenmiş ve 1,25-(OH)₂D₃'ün yeterli veya yüksek doz kalsiyum alan dişi deneklerde deneysel otoimmün ensefalomyelite karşı daha etkili olduğu gösterilmiştir. D vitamini merkezi sinir sistemi ve T lenfositler üzerinde bulunan reseptörü üzerinden etkili olmaktadır. Reseptörlerinin 1,25-(OH)₂D₃ ile uyarılmış T hücreler ile up-regüle edilebilir (18).

Wergeland ve ark.(20) MS modeli oluşturulmuş fareler ile çalışarak diyetle alınan hidroksile olmamış D vitamini miktarlarının oligodendrosit kaybı, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada D vitamininin merkezi sinir istemi lökosit infiltrasyonundan bağımsız olarak demiyelinizasyon modelinde demiyelinizasyonu ve mikrogliya aktivasyonu/makrofaj infiltrasyonunu hafiflettiği gösterilmiştir. Chabas ve ark.(21) ise ratları kullandıkları çalış-

malarında kolekalsiferol ergokalsife-
role göre, fonksiyonel iyileşmeyi ar-
tırmada daha etkili olarak bulunmuş
ve aksogenez ve miyelinizasyonda ro-
lü olan kalsitriol ile düzenlenen genle-
ri ortaya koyulmuştur.

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) motor
korteksin nörodejeneratif bir hastalı-
ğıdır. Hastalığın patolojisinde D vi-
tamininin etkili olduğu gösterilmiştir.
Farelerin kullanıldığı ALS üzerine D
vitamininin etkilerinin incelendiği ça-
lışmada D vitamininin ALS tedavi-
sinde kullanılabileceği sonucuna var-
mışlardır (22). Artmış kalsiyum alımı
iskelet kasında kontraktıl protein sen-
tezindeki artış ile kaslarda atrofinin
azalmasına neden olmakta ve TNF- α ,
IL-1 β ve nitrik oksit sentaz azalması
ile inflamasyonun ve oksidatif stres
hafifletmekte, prealbumin, kalbindin
ve kalretinin artması ile glutamat tok-
sisitesinde azalma ve mikrotübül iliş-
kili protein, büyüme ilişkili protein ve
sinapsin proteinlerinde artma netice-
sinde nöronal kayıpta azalma ve ALS
üzerinde potansiyel olumlu faktörler
olabileceği görülmüştür (22).

Kanser

Kolon kanseri: Deneysel çalışmalarda
kolorektal hücrelerinin de içinde ol-
duğu birçok hücrede D vitamini re-
septörünün ve 1- α hidroksilazın eksp-
rese edildiği gösterilmiştir (23). Diyet-
le alınan D vitamininin artırılması ko-
lorektal adenoma riskinde %11 azal-
maya neden olmaktadır (24). Leysens
ve ark.(25) 2015 yılında yayınladıkları
çalışmalarında kolon kanseri hücre
kültürü kullanmışlardır. Bu çalışmada
sonuç olarak 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ ve ana-
logları çeşitli kolon kanser hücre seri-
lerinde fosfolipit kompozisyonu üze-
rinde yüksek oranda farklı etkileri
gösterilmiştir. Ancak bu konu üzerin-
de daha fazla çalışma gerekmektedir.

Prostat kanseri: Prostat kanseri ile D
vitamini arasındaki ilişki halen tartış-
malıdır. Bir çok in vitro, hayvan deney
ve ekolojik çalışmalar, yetersiz
alınan D vitamini ile prostat kanser
riskini artırdığını söylemektedir (26).
Selenyum ve E vitamini kanser ko-
ruma çalışmasından (SELECT), D vi-
tamin ve prostat kanseri riski sonuç-
ları 2014 yılında yayınlanmıştır. Bu

geniş çalışmada orta seviyeli konsan-
trasyonlarda (yaklaşık olarak 45-70
nmol/L) erkekler arasında prostat
kanseri riskini anlamlı olarak azalttığı
gösterilmiştir. Yüksek ya da düşük
konsantrasyonda D vitamini konsan-
trasyonları ile özellikle yüksek dereceli
prostat kanserinde artış izlenmiştir.
Prostat kanserinden korunmada han-
gi popülasyona ne kadar D vitamini
desteği verilmelidir konusu belirgin
olmasa da 50 yaşını geçmiş erkeklerde
serum konsantrasyonu 70 nmol/L'yi
geçmeyecek şekilde D vitamin deste-
ğinin sınırlanmasının uygun olduğu
düşünülmektedir (27).

Göz Hastalıkları

Gözde D vitamininin hedef hücreleri ilk
defa kalbindin ile retinada gösteril-
miştir (28). Daha sonraki zamanlarda
ise immunhistokimyasal boyamalar ile
D vitamini reseptörleri kornea, lens,
siliyer cisim ve retina pigment epitel-
lerinde, kornea epitelinde, ganglion
hücre tabakasında ve retinal fotore-
septörlerde gösterilmiştir (29). Yakın
zamanda korneal epitelyal ve endotel-
yal hücrelerde, skleral fibroblastlarda,
siliyer cismin pigmentsiz epitelinde ve
erişkin retinal pigment epitel hücre
kültürlerinde vitamin D hidroksilaz
aktivitesi varlığı ve bu hücrelerin bir
çoğunun 25-(OH)D $_3$ 'ü aktif 1,25-
(OH) $_2$ D $_3$ forma dönüştürebildiği gös-
terilmiştir (30). İlginç olarak korneal
limbal epitelyal hücre kültürlerinin
UVB maruziyeti sonrası cilt hücrele-
rine benzer şekilde *de novo* D vitamini
üretebildiği gösterilmiştir (31). Göz-
deki diğer D vitamini kaynakları ise
tavşanlarda oral D vitamini desteği ile
D vitamini metabolitlerinin gösteril-
diği humor aköz, vitreus ve göz yaşı
film tabakasıdır (31). D vitaminin
oküler sağlığı korumada önemli rolü
olduğu düşünülmekte ve çeşitli hasta-
lıklarda fizyopatolojideki ve potansiyel
terapötik roldeki önemi araştırılmak-
tadır (31).

Miyopi: Epidemiyolojik çalışmaların gün
ışığında geçirilen zamanın miyopiden
koruyucu rolünün olduğunun gös-
termesi ile miyopide D vitaminin ro-
lünü araştıran çalışmaların önü açıl-
mıştır. Vitamin D reseptör (VDR)
varyasyonları ile miyopi riskinin ilişkisi

de çalışılmıştır. VDR geni, miyopi ile
ilişkili lokusun (MYP-3) çok yakını-
nda lokalizedir (32). Bunun yanı sıra
kalsiyum homeostazındaki dereğül-
asyonun siliyer kasta disfonksiyona yol
açarak emetropizasyonda probleme
yol açtığı gösterilmiştir (33). Sonuç
olarak şimdiye kadar yapılan çalışma-
lar D vitamin seviyesi ile miyopinin
ilişkisini öne sürmektedir, ancak bu
korumanın mekanizması ve biyolojik
önemini açığa çıkaracak daha ileri ça-
lışmalara ihtiyaç vardır (33).

Retinoblastom: İlk olarak 1966 yılında
spontan regresyon gösteren retinob-
lastomların (Rb) sıklıkla kalsifikasyon
gösterdiğinin gözlemlenmesi ile Ver-
hoeff (34) , D vitaminin tedavide et-
kili olabileceği hipotezini öne sürmüş-
tür. D vitamininin kalsifikasyonu in-
düklemediği gösterilse de; hem *in vitro*
deneylerde, hem de hayvan modelleri-
nde tümoral hücre büyümesini inhi-
be ettiği gösterilmiştir (35,36).

İnsan Rb dokusunda ve Luteinleştirici
hormon (LH) beta-Tag transgenik fa-
relerde (Simian virus 40 (SV40) anti-
jen aşırı ekspresyonunun insan retinal
tümörünü indüklediği model) tümör-
dokunun D vitamini Reseptörü
(VDR) eksprese ettiği gösterilmiştir
(37). Bu da bu tümörlerin D vitamini
tedavisine yanıt verebileceğini düşün-
dürmüştür. 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ tedavisinin,
G0/G1 hücre döngüsü arresti, apop-
tozis ve programlı tümör hücre
ölümü indüksiyonu ile Y79 hücre bü-
yümesini *in vitro* inhibe ettiği göste-
rilmiştir (38). 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 'ün aynı
zamanda Bcl-2-associated X protein
(Bax) proteinini arttırdığı, B-cell
lymphoma 2 (Bcl-2= ekspresyonunu
ise azalttığı gösterilmiştir. Hastalığın
hem ksenograft hem de transgenik
modellerinde 5 haftalık 1,25-(OH) $_2$ D $_3$
uygulamasının anlamlı olarak tümör
büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir
(39). Tedavi kanser hücrelerinin
apoptozisini arttırmış, angiogenezi in-
hibe etmiştir. Güncel çalışmalar aynı
koruyucu etkinliğe ancak daha düşük
kalsemik etkinliğe sahip VDR ago-
nistleri çalışmalarına ve çok düşük
doz D vitaminin kemoterapi etkinli-
ğini arttırmasına yönelik kombinas-
yon tedavileri üzerinedir. Bir çalışma-
da sisplatin ile kombine 1,25-

(OH)₂D₃ uygulamasının her hangi bir mortalite ya da böbrek toksisitesi görülmezsizin anlamlı olarak tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir (40).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD): Tipik olarak bir inflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmese de kompleman aktivasyonu, immün hücre birikimi ve proinflamatuvar sitokin salınımının YBMD gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda serum D vitamini seviyesinin YBMD prevalansı ve riski ile ilişkisi gösterilmiştir. Optik koherens tomografi çalışmaları ile D vitamini eksikliğinin özellikle makula kalınlığında azalma ve subretinal fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41,42). D vitamini ile YBMD prevalansı metabolizması arasında genetik bir ilişki olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. YBMD gelişiminde kuvvetli risk faktörleri olarak bildirilen bir takım genetik varyasyonlar mevcuttur. Bu lokuslardan birinde *HTRA1* (High-temperature requirement factor A1) geninin promotör bölgesinde bulunan bir tek nükleotid polimorfizminin (SNP) YBMD gelişimi yatkinliğini anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür (43).

D vitamini tedavisi ile fare retinalarındaki neovaskülarizasyonun ve inflamatuvar olayların incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Lee ve ark. (44) yaşlanan farelerdeki çalışmalarında subkutan D vitamini tedavisinin retinal inflamasyonu anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Tedavi alan farelerde subretinal boşlukta daha az makrofaj, Bruch membranında daha az kompleman birikimi ve retinal amiloid beta birikiminde azalma görülmüştür. Oksijen ile indüklenen iskemi retinopati modelinin geliştirildiği bir fare modelinde intraperitoneal D vitamini tedavisinin doz bağımlı olarak retinal neovaskülarizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (45). Sonuç olarak bu fare modelleri azalmış D vitamininin YBMD gelişimindeki mekanizmasını da açıklayabilecek şekilde göstermektedir ki, D vitamini desteği retinada anjiyogenez ve inflamasyon açısından koruyucu etkiler oluşturmaktadır.

Diabetik retinopati: Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini seviyesi düşüklüğünün diabetik retinopati evresi ile korele bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca VDR genetik varyasyonu ile de ilişki çalışmalarda gösterilmiştir ().

Ren ve ark. (46) tip 2 DM'lu rat modeli kullandıkları çalışmalarında D vitamini ile tedavi edilen ratlarda azalmış VEGF ve TGF-β1 ekspresyonu tespit etmişlerdir. Histolojik çalışmalarda da retinada koruyucu etkiler gösterilmiştir. D vitamininin koruyucu mekanizmalarının ve direk olarak neovaskülarizasyon inhibisyonu etkisinin olup olmadığının aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Üveit: Behçet hastalarında ve HLA-B27 antijeni pozitif bireylerde D vitamini metabolizması ile üveit gelişiminin ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Deneysel otoimmün üveit geliştirilen fare modellerinde oral D vitamini tedavisinin hastalığın gelişimini engellediği ve indüklenmiş retinal otoimmüniteyi zayıflatığı gösterilmiştir (47). Hem bu çalışmadaki fare modelinde hem de Behçet hastalığı olan insan örneklerinde D vitamini tedavisinin, retinal inflamasyondan sorumlu olan Th17 cevabını inhibe ettiği gösterilmiştir (47,48). Bu çalışmalarla D vitamini tedavisinin yalnızca aktif inflamasyon durumunda değil üveitin önlenmesinde de etkili olabileceği gösterilmiştir ().

Glokom: Glokom ve D vitamini seviyesi arasındaki ilişkinin çalışıldığı epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Kutuzova ve ark.(49) fare ve rat çalışmalarında D vitamini tedavisinin göz içi basıncı ilişkili genlerin modülasyonunda etkisi olduğunu göstermiş ve topikal 1,25-(OH)₂D₃ tedavisinin göz içi basıncında anlamlı düşmeye neden olduğunu belirtmişlerdir.

Bağışıklık sistemi ve Enfeksiyonlar

Vitamin D eksikliği ile enfeksiyonlara yatkinlik arasındaki ilişki uzun yıllar boyunca araştırmalara konu olmuştur (50). Vitamin D hem doğal hem de kazanılmış immünitede önemli rol

oynar. Vitamin D'nin vücut savunma mekanizmasındaki rolü ile ilgili farklı teoriler vardır. Bunlardan bazıları; cilt, gastrointestinal sistem, solunum yolu ve genitoüriner sistemin yaralanma ve mikroorganizmaların invazyonundan korunması, insan monositlerinde hidrojen peroksit sekresyonunun aktive edilmesi ve oksidatif patlama potansiyelini artırması, immün hücrelerin yara iyileşmesini sürdürmesi veya enfeksiyonla mücadelesini arttırmasıdır (50, 51). Bu etkiyi açıklayan çeşitli bilgiler mevcuttur. Lokal aktif sitokinler gibi, immün hücrelerde sentezlenen aktif D vitamininin immün modülatör etkileri vardır. Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar ile D vitamininin aktif formu proinflamatuvar yardımcı T hücreleri Th1 ve Th17 cevablarını baskıladığı, Interleukin 4 (IL-4), Interleukin 5 (IL-5) ve Interleukin-10 (IL-10) üretiminin arttırılmasıyla Th2 ve düzenleyici T hücre fenotipini desteklediği gösterilmiştir (52,53). Randomize plasebo kontrollü yapılan bir diğer çalışmada ise yüksek doz kolekalsiferol desteğinin CD4 pozitif regülatör T hücreler üzerine etkileri araştırılmış ve yüksek 25(OH)D vitamini seviyesinin otoimmün hastalıklarda önemli olan regülatör T hücrelerinde belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir (4).

D vitamini yetersizliği ile enfeksiyöz hastalıklar arasındaki ilişkinin en belirgin olduğu tablo tüberküloz hastalığıdır. Serum 25 (OH) D düzeylerinde düşüklük ile tüberküloz enfeksiyonuna yatkinlik arasında kuvvetli ilişki olduğu, intrasellüler tüberküloz basınlının öldürülmesinin sağlanmasında vitamin D'nin önemli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (54). Yine yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde yoğunbakım hastalarında yaygın olarak 25 (OH) D defekti olduğu, bunun da enfeksiyon ve sepsis için risk faktörü oluşturduğu ve bu eksikliğin mortalite ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (55). 1,25 (OH) D vitamini ile bronşial epitel hücrelerinin antibakteriyel aktivitelerinin arttığı gösterilmiş ve bu nedenle ağır akciğer enfeksiyonları nedeni ile sık hastaneye yatış hikayesi ve antibiyotik kullanımı olan kistik fibrozisli hastalarda inhale

1,25 (OH) D vitamini kullanımı gündeme gelmiştir (56). Çeşitli çalışmalarda optimal vitamin D düzeyine sahip konakların, viral respiratuar hastalıklarda immünregülatuar fonksiyonunu aşırı sitokin yanıtının engellenmesi ve çeşitli mikroorganizmaların uzaklaştırılması ile sağladığı gösterilmiştir (57).

Ayrıca D vitamini, *Helicobacter pylori* enfeksiyonundaki inflamasyonun kontrolünde de önemlidir. Aktif D vitamini kullanımı ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında % 50'den fazla azalma çalışmalarda gösterilmiştir (58). Çok yakın dönemde Wong ve ark.(59) Vitamin D düzeyi ve uzamış *Clostridium difficile* enfeksiyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu raporlamışlardır. Ayrıca HIV enfeksiyonu olan hastalarda düşük serum D vitamini düzeyi ile mortalite artışı arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş olup D vitamini T hücre fonksiyonlarını indüklediği ve antiviral etkinlikte bulunduğu görülmüştür (60).

Paraziter, fungal ve protozoal enfeksiyonlarda vitamin D'nin immünmodülatuar etkisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bundan dolayı farklı sınıf enfeksiyon hastalıklarında sitokin yanıtı, konak vitamin D düzeyi ve konak-patojen ilişkisi arasındaki dengenin anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır).

Geriatric popülasyon ve D vitamini

Vitamin D eksikliği diğer yaşlarda olduğu gibi 65 yaş üstü kişilerde de sıklıkla görülmekte ve bu durum kas gücünü ve hareket yeteneğini büyük oranda etkilemektedir. Literatürde güneşten yararlanma oranı yüksek bölgelerde ve ülkelerde bile 65 yaş üstü bireylerde Vitamin D eksikliği olduğu ve kişilerin genel durumu olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (61). Çalışmalarda Vitamin D eksikliğinin yaşlılarda neden olduğu önemli durumlardan biri olan kas-iskelet sistemi üzerine odaklanılmıştır. Ancak bilinmektedir ki birçok hücrenin yapısında Vitamin D reseptörleri bulunmaktadır ve bu durum Vitamin D eksikliğine bağlı

olarak diğer sistemlerde görülen hastalıklara yatkınlığı artırmaktadır (62).

Yaşlılıkta Vitamin D eksikliğinin neden olduğu kas-iskelet sistemi dışı hastalıklarla ilgili henüz kanıt düzeyi yeterli değildir ve bu konuda farklı görüşleri ortaya sunan çalışmalar bulunmaktadır. Kendrick ve ark. (63) çalışmasında yetişkin bireylerde Vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler hastalık görülme oranında artışa neden olduğu, Cigolini ve ark. (64) çalışmasında ise ortalama yaşları 61 olan Tip 2 DM'li bireylerde vitamin D eksikliği ve kardiyovasküler hastalık görülme oranında ilişki olduğu bildirilmiştir. Vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler hastalık görülme oranında artışa neden olduğu özellikle de hipertansiyon sıklığında artışa neden olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Vitamin D eksikliğinin tedavi edilmesi kan basıncını düzenlemeye yardımcı olur (65). Soysal ve ark. (66) yaptığı bir çalışmada ise serum Vitamin D düzeyi eksikliğinin ortostatik hipotansiyonla ilişkili olabileceği yönündedir. Yine vitamin D eksikliğinin bir diğer kronik hastalık olan Tip 2 diabetes mellitusta artışa neden olduğu bildirilmiştir. Tip 2 DM yaşlılarda sıklıkla görülmektedir ve vitamin D takviyesinin DM nedeni olan insülin duyarlılığında azalmayı tedavi ettiği ve duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir (67).

Yapılan çalışmalarda depresyon ve vitamin D seviyeleri arasında ilişki olduğu depresyondaki yaşlılarda vitamin D seviyelerinin düşük olduğu belirtilmiştir (68). Gronli ve ark. (69) çalışmasında da psikiyatrik hastalıklarla Vitamin D arasında ilişki olduğu sadece depresyon değil diğer psikiyatrik hastalığı olan 64 yaş üstü bireylerde de vitamin D seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır.

Ayrıca D vitamini takviyesinin inflamasyonu baskıladığı, oksidatif stres biyomarkerlerini artırdığı yönünde çalışmalar mevcut olup, serum vitamin D seviyesinin artması total antioksidan kapasiteyi artırıp ve CRP seviyelerini düşürür (70). Yine yapılan çalışmalarda vitamin D replasmanının kanseri, kansere bağlı mortaliteyi ön-

lediği ya da kanser tedavisinde olumlu etkiler yarattığı ile ilgili bulgular mevcuttur. Bunlar arasında özellikle yaşlılıkta sık görülen kolon, prostat ve göğüs kanseri yer almaktadır (71). Ayrıca son çalışmalarda yaşlılarda vitamin D megadoz uygulamalarının (200.000 IU/gün) total antioksidan kapasiteyi arttırdığı ve sistemik inflamasyonu azalttığı (CRP azalmaktadır) gösterilmiştir (72).

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom patofizyolojisinde D vitamin eksikliği anahtar rol almaktadır. Vitamin D eksikliği kardiyovasküler sistemi etkiler, insülin direncini artırır, renin-angiotensin-aldosteron sistemini stimüle ederek hipertansiyona yol açmaktadır. Vücutta tüm hücreler ama özellikle immün sistem hücreleri, vasküler ve myokardiyal hücreler, pankreas beta hücreleri, nöronlar ve osteoblastlar üzerindeki D vitamini reseptörlerinin keşfedilmesi ile metabolik sendrom D vitamini arasındaki ilişki açığa çıkmıştır. Metabolik sendromda abdominal obezite, ateroskleroz, hipertansiyon ve insülin direnci birlikteliği bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 DM riski çok artmıştır (73).

Hipertansiyon: Kunutsor ve ark. (74) yapmış oldukları bir meta analizde serum vitamin D düzeyleri ile hipertansiyon insidansı arası ters korelasyon bulunmuştur. Bir diğer çalışmada düşük D vitamin düzeyi (<15 ng/mL) olan hastalarda optimal D vitamin düzeyi olan kişilere göre 4 yıllık takipte HT gelişme riski 3-6 kat yüksek bulunmuştur (75). İngiltere'den yapılan geniş bir Kohort çalışmasında da HT içeren metabolik sendrom ile serum D vitamin düzeyleri arasında ters korelasyon saptanmıştır (76). 283 siyah Amerikalı üzerinde vitamin D alımı ile HT riski arasındaki ters korelasyon gösterilmiştir. Katılan deneklere 1000, 2000 ve 4000 IU günlük D vitamini veya placebo 3 ay boyunca verilmiş ve D vitamin desteği alan grupta her 1 ng/mL D vitamin artışının sistolik kan basıncında 0.2 mmHg azalma yaptığı gösterilmiştir (77).

Obezite: Obezite ve D vitamini yetersizliği arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. 42,024 denek üzerinde yapılan bir çalışmada beden kitle indeksindeki her birim artış 25(OH) D vitamininde %1.15 azalmaya neden olmaktadır (78). Düşük D vitamin düzeyleri yüksek beden yağı, kan şekeri ve azalmış insülin sensitivitesi düzeyleri ile ilişkilidir ayrıca D vitamin düşüklüğü ve parathormon yüksekliğinin aterosjenik dislipidemi ve yüksek metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (79,80). Oniki hafta boyunca günlük 1000 IU D vitamini replasmanı yapılan obez kadınlarda beden yağının azaldığı gösterilmiştir (81). Carrillo ve ark.da (82) obezlerde günlük 4000 IU D vitamini replasmanının bel kalça oranını azalttığını göstermişlerdir.

İnsülin sensitivitesi: Literatürde D vitamini yetersizliği ile insülin direnci ya

da bozulmuş insülin sekresyonu arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (83,84). 17 yıl takipli bir çalışmada 25(OH) D düzeyi 28 ng/mL ve üzeri olan popülasyonda Tip 2 DM gelişme riskinin %40 azaldığı gösterilmiştir (85). Randomize kontrollü bir çalışmada 12 hafta boyunca günlük 4000 IU D vit. replasmanı alan prediabetik obezlerde insülin sekresyon ve sensitivitesinin düzeldiği gösterilmiştir (86).

Dislipidemi: Vitamin D yetersizliği ile düşük HDL, yüksek trigliserid, apolipoprotein E ve hiperkolesterolemi arasında net bir ilişki bulunmaktadır (87, 88). Chai ve ark. (89) altı ay boyunca kalsiyum (2 g/gün) ve D vitamini (800 IU/gün) kombinasyonunu alanlarda yalnızca D vitamini replasmanı alan kişilere göre serum lipid düzeylerinde anlamlı düşme olduğunu saptamışlardır.

SONUÇ

Günümüze kadar deneysel olarak birçok çalışma ile D vitamini çeşitli hastalıkların tedavisinde etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak hiperkalsemik etkilerinin ortaya çıkmadığı dozlarda diyetle alınan destek D vitamini, damar hastalıkları, DM, MS, ALS, metabolik sendrom gibi birçok kronik hastalıkta umut vermektedir. Ancak henüz günümüzde D vitamini eksikliğinin tanı ve tedavisi ile ilgili bir guideline bulunmamaktadır. Dolayısıyla hangi hastaya, hangi risk faktörleri varlığında ve hangi dozda D vitamini desteği önerilmesi gerektiği konusu ise belirsizdir. Güncel data göstermektedir ki en iyi sağlık sonuçları için serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin 75-100 nm/L aralığında olması arzulanmaktadır (90). Referans olmaz kendi görüşünüz olmalı

KAYNAKLAR

1. Wranicz J, Szostak-Wegierek D. Health outcomes of vitamin D. Part I. Characteristics and classic role. Roczniki Panstwowe Zakladu Higieny. 2014;65(3):179-84. PubMed PMID: 25247796.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine. 2007;357(3):266-81. PubMed PMID: 17634462.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(7):1911-30. PubMed PMID: 21646368.
4. Prietl B, Treiber G, Mader JK, Hoeller E, Wolf M, Pilz S, et al. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4(+) Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. European journal of nutrition. 2014;53(3):751-9. PubMed PMID: 23999998.
5. Malek HA, Shata A. Effect of a high dose of vitamin D on a rabbit model of atherosclerosis. International journal of immunopathology and pharmacology. 2014;27(2):195-201. PubMed PMID: 25004831.
6. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006;21(3):484-90. PubMed PMID: 16491297.
7. Haffner D, Hoher B, Muller D, Simon K, Konig K, Richter CM, et al. Systemic cardiovascular disease in uremic rats induced by 1,25(OH)2D3. Journal of hypertension. 2005;23(5):1067-75. PubMed PMID: 15834294.
8. Li F, Liu P, Zhang X, Zhang Q, Tang S, Zhu M, et al. 1,25(OH)2D3-mediated amelioration of aortic injury in streptozotocin-induced diabetic rats. Inflammation. 2013;36(6):1334-43. PubMed PMID: 23813327.
9. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2010;121(1-2):425-9. PubMed PMID: 20304061. Pubmed Central PMCID: 2900448.
10. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. Atherosclerosis. 2006;186(1):20-8. PubMed PMID: 16095599.
11. Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2002;13(3):621-9. PubMed PMID: 11856765.
12. Lamawansa MD, Wysocki SJ, House AK, Norman PE. Vitamin D3 exacerbates intimal hyperplasia in balloon-injured arteries. The British journal of surgery. 1996;83(8):1101-3. PubMed PMID: 8869314.
13. Mathieu C, Badier K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2005;16(6):261-6. PubMed PMID: 15996876.

14. Wang G, Hu C, Hu C, Ruan L, Bo Q, Li L. [Impact of oral vitamin D supplementation in early life on diabetic mice induced by streptozotocin]. *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research.* 2013;42(3):455-9. PubMed PMID: 23805526.
15. Takiishi T, Ding L, Baeke F, Spagnuolo I, Sebastiani G, Laureys J, et al. Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D3 safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term. *Diabetes.* 2014 Jun;63(6):2026-36. PubMed PMID: 24550187.
16. Sergeev IN, Song Q. High vitamin D and calcium intakes reduce diet-induced obesity in mice by increasing adipose tissue apoptosis. *Molecular nutrition & food research.* 2014;58(6):1342-8. PubMed PMID: 24449427.
17. Barengolts E, Manickam B, Eisenberg Y, Akbar A, Kukreja S, Ciubotaru I. Effect of High-Dose Vitamin D Repletion on Glycemic Control in African American Men with Prediabetes and Hypovitaminosis D. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2015;25:1-30. PubMed PMID: 25716637.
18. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1996;93(15):7861-4. PubMed PMID: 8755567. Pubmed Central PMCID: 38839.
19. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Dietary calcium is a major factor in 1,25-dihydroxycholecalciferol suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *The Journal of nutrition.* 1999;129(11):1966-71. PubMed PMID: 10539770.
20. Wergeland S, Torkildsen O, Myhr KM, Aksnes L, Mork SJ, Bo L. Dietary vitamin D3 supplements reduce demyelination in the cuprizone model. *PLoS one.* 2011;6(10):e26262. PubMed PMID: 22028844.
21. Chabas JF, Stephan D, Marqueste T, Garcia S, Lavaut MN, Nguyen C, et al. Cholecalciferol (vitamin D(3)) improves myelination and recovery after nerve injury. *PLoS one.* 2013;8(5):e65034. PubMed PMID: 23741446.
22. Gianforcaro A, Hamadeh MJ. Vitamin D as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS neuroscience & therapeutics.* 2014;20(2):101-11. PubMed PMID: 24428861.
23. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *European journal of clinical investigation.* 2005;35(5):290-304. PubMed PMID: 15860041.
24. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2008;17(11):2958-69. PubMed PMID: 18990737.
25. Leyssens C, Marien E, Verlinden L, Derua R, Waelkens E, Swinnen JV, et al. Remodeling of phospholipid composition in colon cancer cells by 1alpha,25(OH)D and its analogs. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2015;148:172-8. PubMed PMID: 25625664.
26. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2003;14(9):423-30. PubMed PMID: 14580762.
27. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2014;23(8):1494-504. PubMed PMID: 24732629. Pubmed Central PMCID: 4119495.
28. Verstappen A, Parmentier M, Chirnoaga M, Lawson DE, Pasteels JL, Pochet R. Vitamin D-dependent calcium binding protein immunoreactivity in human retina. *Ophthalmic research.* 1986;18(4):209-14. PubMed PMID: 3534678.
29. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Campbell RJ, Kumar R. Immunolocalization of the calcitriol receptor, calbindin-D28k and the plasma membrane calcium pump in the human eye. *Current eye research.* 1995;14(2):101-8. PubMed PMID: 7539352.
30. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, Coca-Prados M, Bland R, Walker EA, et al. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2014;55(4):2140-7. PubMed PMID: 24576880.
31. Lin Y, Ubels JL, Schotanus MP, Yin Z, Pintea V, Hammock BD, et al. Enhancement of vitamin D metabolites in the eye following vitamin D3 supplementation and UV-B irradiation. *Current eye research.* 2012 Oct;37(10):871-8. PubMed PMID: 22632164.
32. Annamaneni S, Bindu CH, Reddy KP, Vishnupriya S. Association of vitamin D receptor gene start codon (Fok1) polymorphism with high myopia. *Oman journal of ophthalmology.* 2011;4(2):57-62. PubMed PMID: 21897619.
33. Dulhunty AF, Beard NA, Pouliquin P, Kimura T. Novel regulators of RyR Ca2+ release channels: insight into molecular changes in genetically-linked myopathies. *Journal of muscle research and cell motility.* 2006;27(5-7):351-65. PubMed PMID: 16909197.
34. Verhoeff FH. Retinoblastoma undergoing spontaneous regression. Calcifying agent suggested in treatment of retinoblastoma. *American journal of ophthalmology.* 1966;62(3):573-4. PubMed PMID: 5922000.
35. Albert DM, Marcus DM, Gallo JP, O'Brien JM. The antineoplastic effect of vitamin D in transgenic mice with retinoblastoma. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1992;33(8):2354-64. PubMed PMID: 1634333.
36. Sabet SJ, Darjatmoko SR, Lindstrom MJ, Albert DM. Antineoplastic effect and toxicity of 1,25-dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D3 in athymic mice with Y-79 human retinoblastoma tumors. *Archives of ophthalmology.* 1999;117(3):365-70. PubMed PMID: 10088815.

37. Suarez F, Jockovich ME, Hernandez E, Feuer W, Parel JM, Murray TG. Paclitaxel in the treatment of retinal tumors of LH beta-Tag murine transgenic model of retinoblastoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(8):3437-40. PubMed PMID: 17652710.
38. Wagner N, Wagner KD, Schley G, Badiali L, Theres H, Scholz H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Experimental eye research*. 2003;77(1):1-9. PubMed PMID: 12823982.
39. Audo I, Darjatmoko SR, Schlamp CL, Lokken JM, Lindstrom MJ, Albert DM, et al. Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(10):4192-9. PubMed PMID: 14507860.
40. Kulkarni AD, van Ginkel PR, Darjatmoko SR, Lindstrom MJ, Albert DM. Use of combination therapy with cisplatin and calcitriol in the treatment of Y-79 human retinoblastoma xenograft model. *The British journal of ophthalmology*. 2009;93(8):1105-8. PubMed PMID: 19336429.
41. Graffe A, Beauchet O, Fantino B, Milea D, Annweiler C. Vitamin D and macular thickness in the elderly: an optical coherence tomography study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(8):5298-303. PubMed PMID: 25028353.
42. Singh A, Falk MK, Subhi Y, Sorensen TL. The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups in age-related macular degeneration: a cross-sectional study. *PloS one*. 2013;8(7):e70948. PubMed PMID: 23923033.
43. Tong Y, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Molecular vision*. 2010;16:1958-81. PubMed PMID: 21031019. Pubmed Central PMCID: 2956667.
44. Lee V, Rekh E, Hoh Kam J, Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiology of aging*. 2012;33(10):2382-9. PubMed PMID: 22217419.
45. Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(5):2327-34. PubMed PMID: 17460298.
46. Ren Z, Li W, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D₃ on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta(1) in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;98(3):474-80. PubMed PMID: 23089551.
47. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *Journal of immunology*. 2009;182(8):4624-32. PubMed PMID: 19342637.
48. Tian Y, Wang C, Ye Z, Xiao X, Kijlstra A, Yang P. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Th17 and Th1 response in patients with Behcet's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012 Sep;53(10):6434-41. PubMed PMID: 22918640.
49. Kutuzova GD, Gabelt BT, Kiland JA, Hennes-Beann EA, Kaufman PL, DeLuca HF. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2012;518(1):53-60. PubMed PMID: 22198282.
50. Alexandra V. Yamshchikov, Nirali S. Desai, Henry M. Blumberg, Thomas R. Ziegler and Vin Tangpricha. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *National Institute of Health*, 2009; 15(5): 438-449.
51. Von Essen MR, Kongsback M, Schjerling P, Olgaard K. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010;11: 344-349.
52. Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Human immunology*. 2009 May;70(5):345-52. PubMed PMID: 19405173.
53. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *Journal of immunology*. 2009;183(9):5458-67. PubMed PMID: 19843932.
54. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR. Tool-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311: 1770-1773.
55. Haan K, Groeneveld AB J, Geus H RH, Egal M, Strujs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2014; 18: 660.
56. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 5: 106R-113R
57. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-1140. PubMed PMID: 16959053
58. Kawaura A. Inhibitory effect of long term 1alpha-hydroxyvitamin D₃ administration on *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Biochem Nutr* 2006;38: 103-106.
59. Wong KK, Lee R, Watkins RR, Haller NH. Prolonged *Clostridium difficile* infection may be associated with Vitamin D deficiency. *Original Communication* 2015 (doi: 10.1177/0148607114568121).
60. Lachmann R, Bevan MA, Kim S, Patel N, Hawrylowicz C, Vyakarnam A, et al. A comparative phase I clinical trial to identify anti-infective mechanisms of vitamin D in people with HIV infection. *AIDS*. 2015 Apr 13. [Epub ahead of print]
61. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D de-

- iciency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
62. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005;62(3):265-281.
63. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the third national and nutrition examination survey. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):255-260.
64. Cigolini M, Jagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006;29: 722-724.
65. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27(10):1948-54.
66. Soysal P, Yay A, Işık AT. Does vitamin d deficiency increase orthostatic hypotension risk in the elderly patients? *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2014;59:74-77.
67. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;26;5(1):5-8.
68. Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. Vitamin D and depression in geriatric primary care patients. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8: 509-514.
69. Gronli O, Kvamme JM, Jorde R, Wynn R. Vitamin D deficiency is common in psychogeriatric patients, independent of diagnosis. *BMC Psychiatry.* 2014;14:134.
70. Cavalcante IGM, Silva AS, Costa MJC, Persuhn DC, Issa CTMI, Freire TLL, Gonçalves MCR. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of Bsm1 polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin d insufficiency vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Experimental Gerontology.* 2015;66:10-16.
71. Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: regulation of targeted gene expression. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2003;88: 363-371.
72. Cavalcante I, Silva AS, Costa MJC, Persuhn DC, Issa C, Freire T, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of Bsm1 polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Experimental Gerontology* 2015;66:10-16.
73. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews xxx (2015) xxx-xxx.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.014>
74. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013;28:205-21.
75. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
76. Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ. 25-Hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305.
77. Forman JP, Scott JB, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, Bennett GG, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013;61:779-85.
78. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013;10:e1001383.
79. Grineva EN, Karonova T, Mischeeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging* 2013;5:575-81.
80. Guasch A, Bullo M, Rabassa A, Bonada A, Castillo D, Sabench F, et al. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11: 149-60.
81. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J* 2012;11:78.
82. Carrillo A, Flynn M, Pinkston C, Markofski M, Jiang Y, Donkin S, et al. Impact of vitamin D supplementation during a resistance training intervention on body composition, muscle function, and glucose tolerance in overweight and obese adults. *Clin Nutr* 2013;32:375-81
83. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57.
84. Liu E, Meigs JB, Pittas AG. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009;139:329-34.
85. Pittas AG, Harris SS, Stark PC. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980-6.
86. Harris SS, Pittas GA, Palermo JN. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:789-94.
87. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50:303-12.
88. Jaimungal S, Wehmeier K, Mooradian AD, Haas MJ. The emerging evidence for vitamin D-mediated regulation of apolipoprotein AI synthesis. *Nutr Res* 2011;31:805-12.
89. Chai W, Cooney RV, Franke AA, Bostick RM. Effects of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and serum lipids and carotenoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Ann Epidemiol* 2013;23:564-70.
90. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:575-84.

