

## OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE VİTAMİN D'NİN YERİ

Dr. Kıymet İkbal KARADAVUT<sup>1</sup>  
Dr. Aynur BAŞARAN<sup>1</sup>  
Dr. Aytül ÇAKÇI<sup>1</sup>

### VİTAMİN D SUPPLEMENTATION IN OSTEOPOROSIS

#### ÖZET

Artan ortalama yaşam süresi geriatric hastalarda bir takım sorunları da beraberinde getirmektedir. Osteoporoz sadece en sık görülen metabolik kemik hastalığı değil aynı zamanda yaşlı popülasyonun en sık karşılaşılan problemlerinden birisidir. Ülkemizde de dünyanın bir çok yerinde olduğu gibi osteoporoz önemli bir halk sağlığı problemidir. Tekrarlayan kırıklar sonucu yaşam kalitesinin düşmesi önemli bir sorundur. D vitamini eksikliği osteoporoz için bilinen önemli bir risk faktörüdür. Eksikliğe yol açan en önemli faktörler diyetteki yetersiz alım yanında güneş ışığından yetersiz yararlanma sonucu deride sentezin bozulmasıdır. Osteoporoz yaşlı hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan kalça kırıkları için önemli bir risk faktördür. Kalça kırığını takip eden bir yıl sonunda hastaların %80'i hayatta kalır ve bunların sadece %50'si tekrar mobil hale gelir. Vitamin D osteoporoz tedavisinde çok uzun yıllardır kullanılan bir ilaç ise de vitamin D'nin osteoporoz tedavisindeki yeri hakkında hala bir çok konu tartışmalıdır. Bununla birlikte vitamin D ve aktif metabolitleri osteoporoz tedavisinin önemli ve geçerli silahlarıdır. Bazı çalışmalarda vitamin D tedavisinin yeterli etkiyi göstermediği vurgulansa da, bir çok çalışmada günlük 800 IU vitamin D3 ve 1200 mg kalsiyumun kemik yapımını artırdığını ve yaşlılarda kalça kırığı insidansını azalttığı tespit edilmiştir. Biz bu çalışma ile osteoporozda D vitamini ile ilgili literatür bilgilerimizi gözden geçirmeyi amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** D vitamini, Senil, Postmenopozal, Osteoporoz, Tedavi

#### ABSTRACT

Increasing life expectancy of an average man is associated with health problems in geriatric community. Osteoporosis is not only the most common metabolic bone disease but in fact is one of the most prevalent conditions in the aging population. In Turkey as in many other parts of the world, osteoporosis is a major public health problem. Deterioration in the quality of life due the fractures caused by osteoporosis is an important problem. The main factors of vitamin D deficiency are inadequate dietary intake together with the deficient vitamin D synthesis in the skin due to inadequate sun exposure. Osteoporosis is a major risk factor of hip fractures which in turn a major mortality and morbidity factor in el-derly. One year after a fracture only 50% of victims are able to gain mobility among 80% of surviving patients. Although vitamin D has been used for years in osteoporosis treatment, it is controversial in many ways. However vitamin D and its active metabolites are the major drugs in osteoporosis treatment. Some papers suggest that vitamin D treatment is not sufficiently effective, while most of them suggest that 800 IU vitamin D and 1200 mg calcium daily increase the bone production and decrease the incidence of hip fractures in elderly. We aimed to define and review the use of Vitamin D in osteoporosis with current literature.

**Key words:** Vitamin D, Senile, Postmenopausal, Osteoporosis, Treatment,

Geliş: 06/05/2002

Kabul: 17/06/2002

<sup>1</sup> SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği-Dışkapı/Ankara

İletişim: Dr. Kıymet İkbal KARADAVUT SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği-Dışkapı/Ankara

Tel: 0 (312) 398 11 10

e-mail: kiymetikbal@hotmail.com

## GİRİŞ

Günümüzde ortalama insan ömrü giderek uzamaktadır; bununla birlikte ileri yaş popülasyonu ve beraberinde ortaya çıkan sağlık sorunları da önem kazanmaktadır. Uzayan yaşam süresi ile birlikte osteoporoz dünyanın birçok bölgesinde majör halk sağlığı problemlerinden biri olarak kabul edilmektedir.<sup>53</sup> Osteoporoz ve yol açtığı kırıklarla yaşam kalitesinin bozulması ise bu sorunların en önemlilerinden birisidir.

Vitamin D eksikliği yaşlılarda siktir. Yetersiz beslenme, ciltteki vitamin D sentezinde azalma ve güneş ışığından yararlanmada azalma yaşlılardaki vitamin D eksikliğinin en önemli sebepleridir.<sup>54,56</sup> Bu durum yaşlılıkta majör morbidite ve mortalite sebebi olan kalça kırığı için önemli bir risk faktörüdür. Kırıktan bir yıl sonra yarından daha az hastanın mobilitesi tekrar sağlanabilmekte ve yaklaşık %20 hasta kaybedilmektedir.<sup>77</sup>

### Vitamin D ve Osteoporoz patogenezi:

Vitamin D, kalsiyum absorpsiyonunu stimüle eden santral bir role sahiptir. Az veya orta derecede kalsiyum alımlarında intestinal kalsiyum absorpsiyonu esas olarak 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D aracılı aktif transport ile olur. Günde 500 mg'ın üzerindeki kalsiyum alımında pasif transport da devreye girer. Serum vitamin D düzeyi yeterli olduğu sürece çok düşük kalsiyum alımlarına bile vücut adapte olabilir.<sup>7</sup> Kalsiyum absorpsiyonu menopozla ve ilerleyen yaşla birlikte azalır.<sup>37,87</sup> Bu durum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D'ye intestinal vitamin D reseptör rezistansı artması<sup>29</sup> ve 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D'nin sentezinin azalması ile ilgili olabilir.<sup>51</sup> Çünkü östrojen 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D'yi arttırıp kalsiyum absorpsiyonunu indirekt olarak arttırdığı gibi intestinal vitamin D reseptör fonksiyonunu modüle ederek de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D'ye intestinal cevabı korur.

İnsan ve hayvan osteoporotik sendrom modellerinde, kalsitriol üretim ve iskeletteki dağılım anormalliklerinin osteoblast fonksiyon ve kemik formasyon defektlerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.<sup>9,33</sup>

Son yıllarda postmenopozal kadınlarda birkaç genetik poli-morfizmin kemik ve mineral metabolizması üzerine etkili olduğu öne sürülmeye başlanmıştır. Bunlardan VDR (Vitamin D reseptör) ve ER (Östrojen reseptör) gen polimorfizmleri kayda değer bulunmuştur. Örneğin; H-W. Deng ve arkadaşları postmenopozal beyaz kadınlarda yaptıkları çalışmada (placebo kontrollü HRT alan) her iki grupta da VDR ve/veya ER genotiplerinin kemik kütleindeki değişikliklere önemli etkisinin olduğunu göstermişlerdir.<sup>25</sup> Ancak Yunanlı kadınlarda yapılan bir çalışmada ise benzer etki gözlenmemiştir.<sup>30</sup> Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.<sup>65</sup> Keza; VDR alelleri ve diyetle alınan kalsiyum arasında gen-çevre ilişkisi araştırılmış, BB ge-notipli hastaların kalsiyum destekleme tedavisine en iyi yanıt veren grup olduğu tespit edilmiştir. Ancak yüksek ve etkili dozda

kalsiyum alımının VDR genotipinin etkisini baskıladığı gösterilmiştir.<sup>34</sup> Sonuç olarak VDR gen polimorfizminin kemik yoğunluğu, kemik şekli, kalsiyumun barsaktan emilimi ve kemik dön-güsündeki değişikliklerle ilişkisi vardır. Bu da kalsiyum ve D vitamini tedavisine neden farklı cevapların alındığını açıklamaktadır.

### Vitamin D ve senil osteoporoz:

Vücut için gerekli olan vitamin D diyet veya epidermis kaynaklıdır. Epidermis güneş ışığına bağlı vitamin D<sub>3</sub> sentezinde majör yapıdır. 290 ve 315 nm enerjiye sahip UV ışınları epidermi se penetre olur ve 7-dihidrokoolesterolü fotoliz yaparak previtamin D<sub>3</sub>'e dönüştürür.<sup>45</sup> Genç ve yaşlılarda previtamin D<sub>3</sub> %80'in üzerinde derinin epidermis tabakasında, %20 kadarı da dermiş tabakasında sentezlenir.<sup>30,60</sup> Dermis ve epidermisteki previtamin D<sub>3</sub> sentezi 8-18 yaş ve 77-82 yaşlar kıyaslandığında sentezleme kapasitesinin yaşlanma ile 2 kattan daha fazla azaldığı görülmüştür.<sup>60</sup> Yaşlı insanlar eğer vücutlarının büyük bir kısmını güneşlen-dirirlerse diyetle vitamin D alınımına ihtiyaç duymazlar.<sup>17</sup> Ancak diyetle yeterli vitamin D'yi alamayan ve vücudunun sadece belli bir kısmını (el -yüz) güneşlendiren yaşlılar vitamin D yetmezliği ve osteomalazi riski altındadırlar.<sup>60</sup> Yaşlıların güneşlenme şansları, özellikle eve bağımlı olanlarda daha da azalmıştır ki bu da nut-risyonel D vitamini takviyesinin önemini açığa çıkarır. Yaşlılarda güneş ışınlarından az faydalanma yanında, laktaz yetmezliğine bağlı intolerans nedeniyle kalsiyum absorpsiyonunun azalması ve yağda eriyen vitamin D'nin intestinal malabsorpsiyonu da önemlidir. Barsaklardaki yaşlanma kalsiyum absorpsiyonunda azalmaya; böbreklerdeki yaşlanma ise 1 alfa hidroksilaz enzim kapasitesininin azalmasıyla 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D sentezinin düşmesine ve buna bağlı PTH'da artmaya neden olur. Bunlara ek olarak gonadal hormonlar ve kalsitonin de yaşa bağlı olarak azalmaları kemik kaybında rol oynar.<sup>4,11,14,24,29,57,91</sup>

Vitamin D takviyesiyle yapılan çalışmalarda serum kalsidiol düzeyleri ile postmenopozal kadınlarda lomber vertebra KMD'leri ve 60 yaşın üstündeki kadınlarda ise femur boynu, torakanter ve ward üçgeninin KMD'leri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>47,61</sup> Vitamin D ve kalsiyum suplementasyonu ile ilgili yaşlı kadınlarda yapılan çalışmalarda, vitamin D suplementasyonunun rölatif olarak yüksek kortikal kemiğe sahip femur başında daha fazla KMD artışına neden olduğu<sup>69</sup>, kalça ve vertebra dışı kırık oranını azalttığı gösterilmiştir.<sup>12,43,69</sup>

İlerleyen yaşla birlikte barsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimi ve böbreklerde aktif D vitamini oluşumu azalır. Kalsiyum seviyesinin azalması PTH seviyesini arttırır ve böylece kemik rezorpsiyonu artar. Ooms ve ark. 400 IU/gün vitamin D takviyesi ile serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D seviyesinin arttırılabileceğini, PTH seviyesinin düşürülebileceğini ve femur boynundan kemik kaybının önlenebileceğini göstermişlerdir.<sup>69</sup> Bu etki bazal vitamin D düzeyinden bağımsız olup; düşük östrojen aktivitesine

sahip yaşlı kadınların daha fazla faydalanabilecekleri sonucunu çıkarmıştır. SHBG (steroid hormone binding globalin), yaşlı kadınlarda serbest östrojen seviyesinin önemli bir determinantı olup östrojen aktivitesi ile ters orantılıdır. Yüksek SHBG, yani düşük östrojen aktivitesi, düşük kalsiyum absorpsiyonu ile ilişkilidir. Bunun sebebi barsakların 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D' ye karşı azalmış sensitivitesi ya da östrojenin barsaklardaki direkt etkisidir<sup>69</sup>.

#### **Vitamin D ve postmenopozal osteoporoz:**

Menopozda östrojen kaybı ile kadınlarda kemik kaybı hızlanır (yılda %3), bu durum 5 yıl kadar devam eder, daha sonra yavaşlar (yılda %1). Kemik kaybını heredite, fiziksel aktivite, sigara, kalsiyum ve D vitamini gibi bir çok faktör etkiler.

Vitamin D' nin menopoz periodu süresince kemik mineral kaybı üzerine etkileri hala tartışmalıdır. Lukert ve ark. menopoz boyunca vitamin D alımının kemik mineral kaybını azalttığını göstermişlerdir<sup>58</sup>. Kadınlarda ve erkeklerde vitamin D alımı ve kemik mineral kütlesi arasındaki ilişkinin, başlangıç serum vitamin D düzeyleri düşük olduğunda daha belirgin olduğu gösterilmiştir<sup>47,78,90</sup>.

Vitamin D tedavisinin sadece senil osteoporozda değil, postmenopozal osteoporozda da önemli bir yeri vardır. Serum kalsitriol düzeyleri menopoz sonrası düşmektedir<sup>14,75</sup>. Bu düşük kalsitriol düzeyleri ve barsakta kalsiyum absorpsiyonuna karşı gelişen rezistans negatif kalsiyum balansı ile kemik kaybını indüklemektedir<sup>36</sup>. Postmenopozal kadınlara kalsitriol verilmesi kalsitriol düzeylerini yükseltmekte ve de kalsiyum absorpsiyonunu arttırmaktadır<sup>50,92</sup>. Erken menopoz döneminde iskeletten ekstraselüler sıvıya geçen kalsiyum PTH sekresyonunu süprese ederek ve 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D seviyesini azaltarak kalsiyum absorpsiyonunu azaltır. Dolayısıyla erken menopoz döneminde verilen kalsiyum orta derecede etkilidir<sup>19,20</sup>.

#### **Çevresel vitamin D kaynakları:**

Vitamin D düzeyini yaşın yanı sıra, coğrafi konum, mevsim, diyet ve etnik özellikler gibi birçok faktör etkiler. Ülkemizde olduğu gibi bol güneş alan ülkelerde vitamin D ihtiyacı soğuk bir iklime sahip ülkelerden daha az olacaktır. Bununla birlikte dini inançlar nedeni ile kapalı giyinen toplum kesimi güneşten yeterince yararlanamayacaktır<sup>40</sup>. Dawson -Huges ve arkadaşları postmenopozal kadınlarda vitamin D takviyesiyle kış aylarında olan kemik kaybının lomber vertebrada daha az olduğunu göstermişlerdir<sup>20</sup>. Kış aylarında 220 IU/günden daha az vitamin D alan kadınların PTH düzeyleri yükselmekte ve kalsitriol düzeyleri düşmektedir. Bu mevsimsel değişim azalmış vitamin D alımıyla ilişkilidir<sup>20</sup>. Günlük 400 IU vitamin D alan bayanlarda kış aylarında kemik kütlesinde çok az bir düşme olurken yaz aylarında da benzer olarak çok az bir yükselme olmaktadır<sup>20</sup>.

Erişkinlerde güneş ışığı yokluğunda osteomalaziden korunmak için (günlük alımı önerilen vitamin D dozları= RDA)

günlük 5µg (200 IU) vitamin D<sub>3</sub> gerekmektedir. Ancak osteoporoz ve sekonder hiperparatiroidiyi önlemek için daha yüksek doza ihtiyaç vardır<sup>48,89</sup>. Yeni yayınlarda 70 yaş üzerindeki kişilerde günlük referans alım (DRI) daha önceki RDA'ya göre üç kat arttırılmıştır. Ancak birçok erişkin için 1960'tan beri DRI hala aynı kalmıştır. 57-70 yaş arası RDA değeri 400 IU'dur<sup>79</sup>.

Takeuchi ve ark normalde insanların yediği gıdalarda vitamin D'nin yaygın olmadığını göstermişlerdir<sup>81</sup>. Bu nedenle UV'den faydalanma durumu çok önemlidir, ancak gerçek dozu bilmek pek mümkün değildir. Çünkü UV'ye maruz kalan cilt yüzeyi ve süresindeki değişkenlik problem oluşturur. UV'ye cevapta bazal 25-OH Vitamin D düzeyleri önemlidir ve bununla ters orantılıdır. Yani 25 nmol/l altındaki değerlerde UV ile 25-OH Vitamin D yükselmesi daha fazladır<sup>89</sup>. Tüm vücut yüzeyinin UV maruziyeti oral yoldan alınan 250 µg (10.000 IU) vitamin D' ye karşılık gelebilir. Davie ve ark. bir enstitüdeki yaşlılarda %5'lik cilt yüzeyine yapılan UV uygulama ile 2-3 ayda oral eşdeğeri 435 IU vitamin D üretimi sağlamışlardır<sup>18</sup>.

Minimal eritemal dozun ötesindeki UV dozları birim zamana düşen vitamin D üretiminde daha fazla bir artış sağlamaz, ayrıca cildin pigmentasyonu UV'ye maruziyetle elde edilecek D vitamini miktarını değiştirmez. Ancak beyaz tenlilerde 20 dakikada denge sağlanırken, koyu tenli kişilerde bu süre 3-6 kata kadar uzayabilir.

#### **Vitamin D ve tedavi dozları:**

Vitamin D osteoporoz tedavisinde çok uzun yıllardır kullanılan bir ilaç ise de vitamin D'nin osteoporoz tedavisindeki yeri hakkında hala bir çok konu tartışmalıdır. Örn. serum kalsidiol düzeyleri ile ilişkili optimal vitamin D gereksinimi hakkında tam bir fikir birliği yoktur. Serum 25-OH vitamin D konsantrasyonunun 30nmol/l (12ng/ml) altında olduğu durumlarda vitamin D takviyesinden daha fazla faydalanılır; görüşünün yanı sıra Ooms ve ark. bunu tespit etmemişlerdir. Ancak bu çalışma grubunda 25-OH vitamin D seviyesi 30nmol/l üzerindeki grup küçük olup, sonuçların güvenilirliğini etkileyebilir<sup>69</sup>.

Vitamin D ve aktif metabolitleri osteoporoz tedavisinin önemli ve geçerli silahlarıdır. Chapuy ve ark. günlük 800 IU vitamin D<sub>3</sub> ve 1200 mg kalsiyum kemik yapımını arttırdığını ve yaşlılarda kalça kırığı insidansını azalttığını bulmuşlardır<sup>12</sup>.

Fransa'da bakımevlerinde yaşayan ambulatuar postmenopozal kadınlarda yapılan büyük bir çalışmada, son 6 aydır bir tedavi almayanlarla kıyaslanınca 18 ay süresince 800 IU/gün vitamin D<sub>3</sub> ve 1200 mg/gün elementer kalsiyum verilerek kalça fraktür in-sidansının %43 ,non-verteral fraktür insidansının %32 azaldığı saptanmıştır<sup>12</sup>. Yıllık vitamin D enjeksiyonlarıyla yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>43</sup>. Özet olarak yaşlı popülasyonda vitamin D metabolizmasındaki değişiklik ve nutrisyonel bozukluklar yaygın olup senil osteoporoz patogenezinde

maior rolü oluşturmaktadır. Uygun dozlarda vitamin D ya da ana-loglarıyla tedavi kemik kaybını ve kırıkları önlemektedir.

Quesada JM ve arkadaşları yüksek 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D düzeylerinin kadınlardaki kalsitonin sekresyonunu arttırdığını bulmuşlardır<sup>71</sup>. Ayrıca, 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D osteoblastlardaki oste-okalsin ve alkalen fosfataz yapımını da stimüle eder<sup>72</sup>. Kemik re-zorpsiyonu ve formasyonundaki balans formasyon yönüne kayınca, kemik turnover'deki düşme yaşa bağlı kemik kayıp oranını azaltır<sup>8</sup>.

Ancak iskeletin her yerinde kalsiyuma verilen cevap aynı değildir. Örneğin radiusta orta düzeyde kümülatif bir fayda oluşurken vertebralarda bu durum gözlenmez. Yine kalçada az sayıda veri olmakla beraber Aloia ve ark. kombine kalsiyum (1700mg /gün) ve vitamin D (400 IU/gün) ilavesinin femur boynunda kemik kaybını geciktirdiğini bulmuşlardır<sup>3</sup>. Geç postmenopozal kadınlarda ise özellikle kalça ve radiusta olmak üzere kalsiyumun kemik kaybını azaltmadaki rolü daha belirgindir.

Kemik kaybını önlemede kalsiyum ve vitamin D gerekli olmakla birlikte, genellikle tek başlarına yeterli değildirler. Lips ve ark. 1996'da tek başına 400 IU vitamin D suplementasyonunun yaşlı Hollandalı kadınlarda kalça kırık oranını azaltmadığını tespit etmişlerdir<sup>55</sup>. Dawson -Hughes ve arkadaşları 1995'de yaptıkları çalışmada 200 IU/gün vitamin D' nin sağlıklı postmenopozal kadınlarda kalçadaki kemik kaybını önlemeye yeterli olmadığını göstermişlerdir<sup>23</sup>. Sonuç olarak bu çalışmalar yeterli kalsiyum alımıyla birlikte en az 400-800 IU/gün vitamin D suplementasyonunun postmenopozal kadınlarda gerekliliğini göstermiştir<sup>19</sup>.

Vitamin D alımının objektif olarak değerlendirilmesi kalsidiol seviyesiyle olur. Serum kalsidiol seviyesi 20-25 nmol/l altında olduğu durumlarda ciddi D vitamininin yetmezliği söz konusudur, rikets veya osteomalaziye neden olabilir. Konsantrasyonunun 25- 40 nmol/l arasında olduğu durumlarda ise marjinal D vitamini yetmezliğinden bahsedilir ve ılımlı PTH yüksekliği mevcuttur<sup>21,35,81,83</sup>. Yaşlılarda artmış PTH konsantrasyonları, serum kalsitriol düzeyi ancak 100 nmol/l (40ng/ml)'yi geçince baskılanır<sup>22,48</sup>. Dolayısıyla bu değerlerin altı yaşlılar için yetersizliği yansıtacaktır. Yetişkinler için güneş ışığı yokluğunda 5 \_g (200 IU) vitamin D<sub>3</sub> ancak osteomalaziden korur. Yaşlılarda osteoporoz ve sekonder hiperparatiroidizmden koruyabilecek olan 100 nmol/l serum 25-OH vitamin D düzeyini sağlamak için diyet ve ultraviyolenden toplam 10 \_g (400 IU/gün) vitamin D alımı arzulandır<sup>89</sup>.

Vitamin D analogu olan kalsitriol ve alfa-kalsidiol, vertebra kırıklarını önleyen, özellikle kortikosteroid osteoporozu ve kronik inflamatuvar hastalık osteoporozu gibi sekonder osteoporoz formlarında tedavi edici etkisi gözlenen preparatlardır. Çok sayıda araştırmacı 0.5 \_g/gün'ün altında (genellikle 0.25 \_g/gün) dozlarda kalsitriol kullandıklarından KMD ölçümlerinde anlamlı sonuçlar elde edememişlerdir<sup>13,85</sup>. Kalsitriolün etki aralığı oldukça dar-

dır,0.4\_g /gün kalsitriol, kalsiyum absorpsiyonunu arttırmada bir Çok hasta için yetersiz iken, 0.5 \_g/gün yeterli kalsiyum alımı ile birlikte pek çok hasta için etkilidir<sup>10,68</sup>. 0.5-0.8 \_g/gün kalsitriol kullanımı ile total vücut ve vertebra KMD'lerinde yükselme, vertebra fraktur insidansını azalma elde edilmiştir<sup>38,84</sup>. Kalsitriol dozu 0 .25-1 \_g arasında değişmektedir. İkiye bölünmüş ya da tek doz halinde verilebilir. Alfa-kalsidiol oranla iki misli potenttir. Kalsitriolle tedavi edilen insanlarda senim osteokalsin düzeylerinde yükselme ve hayvan çalışmalarında kemik iliği osteoblast prekürsörlerinde artma tespit edilmiştir. Serum kalsiyum ve oste-okalsin düzeylerini düşük dozda bile yükseltir. PTH seviyesini, idrar hidroksiprolin seviyesini ve idrar kalsiyum atılımını azaltır. Hiperkalsemi yapıcı etkisi 0.5 \_g/g altında seyrekir<sup>26</sup>. Kalsitriol düşük dozlarda HRT tedavisine göre daha az yan etkiye sahiptir, involüsyonel osteoporoz tedavisinde daha güvenli ve daha etkili bir tedavi şeklidir. İnvölüsyonel osteoporozdaki rolüne ek olarak kortikosteroidle bağlı osteoporoz ve transplantasyon sonrası gelişen kemik kaybı tedavilerinde önemli role sahiptir<sup>32,59</sup>.

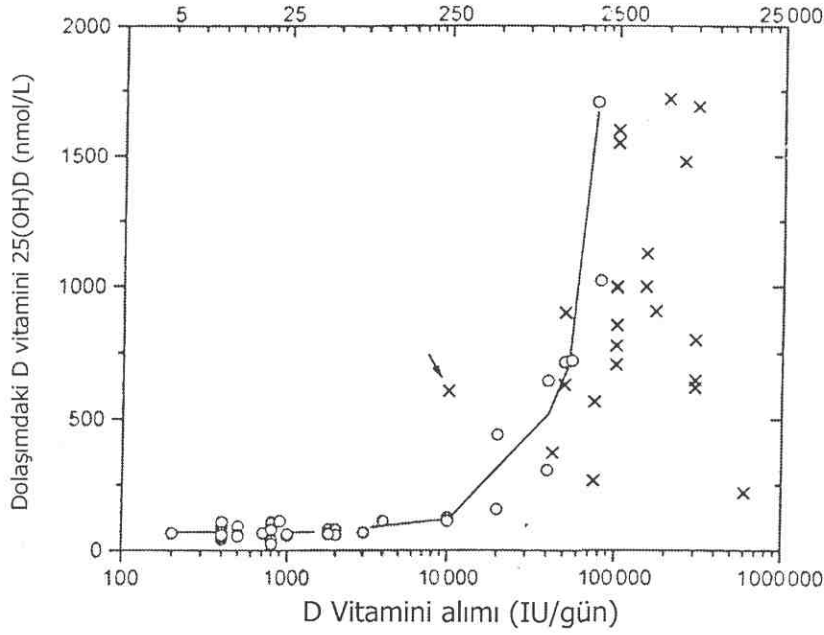
### Vitamin D ve Toksikite:

Vitamin D 'n in optimal alımı ve emniyet sınırı hakkında da henüz bir konsensüs yoktur. Adams ve Lee 30 mg (1200 IU)/gün vitamin D dozlarıyla toksisite geliştiğini bildirirken<sup>1</sup>, farklı iki çalışmada aynı dozların verildiği bazı hastalarda belirgin vitamin D eksikliği çıkmıştır<sup>39,83</sup>. 30 mg (1200 IU)/gün vitamin D' nin bazıları için yetersiz olurken bazıları için toksik olması, çevresel faktörlerle izah edilebilir. Sadece güneş ışığı normal bir insanda 25-OH Vitamin D konsantrasyonunu 210 nmol/l'te getirebilir ve 30 mg'lık vitamin D alımı ihmal edilebilir<sup>89</sup>.

Vitamin D eksikliği anatomik, fizyolojik ya da biyokimyasal bozukluklar oluşturur ve bunlar non farmakolojik dozlarda, vitamin D alımıyla düzelir. Vitamin D alımı kalsidiol cevap eğrisi, serum kalsidiol konsantrasyonu 75-200 nmol/l arasında iken D vitamini alımları 20 \_g (800 IU) ile fizyolojik limit olan 250-500 \_g (10.000-20.000 IU/gün) arasında değişmektedir (Şekil 1). Serum kalsidiolün homeostazi karaciğerdeki 25 hidrosilaz ve vücut dokularındaki 24 hidrosilaz ile katabolize edilerek sağlanır. Eğer vitamin D yıkılma kapasitesinin üstündeki değerlere ulaşırsa in-toksikasyon riski oluşur. Ayrıca D vitaminine hipersensitivitenin olduğu hipoparatiroidizmde aylık 300.000 IU dozun tek seferde verilmesi intoksikasyona neden olabilir<sup>73</sup>. Hipersensitivite dışında 25-OH vitamin D konsantrasyonu 140 nmol/l altında olduğu sürece intoksikasyona yönelik etkiler gözlenmemiştir<sup>1,21</sup>. Total vitamin D desteğinde intoksikasyon sınırı 250 \_g (10.000 IU/gün) olmasına rağmen, 25 \_g (10.000 IU)/gün'ü aşan dozlardan kaçınılması önerilir. 1989 US nütrisyon kılavuzu RDA'nın 5 katı değerlerinin tehlikeli olabileceğini bildirmiştir<sup>67</sup>.

Vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> ün etkileri benzer olmakla birlikte vitamin D<sub>3</sub> ün biyolojik gücü daha fazladır. Kalsitriol gibi aktif vitamin D

## 25-Hidroksi Vitamin D konsantrasyonları ve güvenlik D vitamini alımı (mikrogram/gün)



Şekil 1. D vitamini alımı ile sonuçta elde edilen 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonu ilişkisi. Ok ile gösterilen hiperkalsemiye neden olan en düşük doz durumu<sup>89</sup>.

analogları kullanılması gerektiğinde, bu ilacın etki gücü vitamin D<sub>3</sub>'den birkaç bin kez daha fazla olduğu için dozu dikkatli bir şekilde ayarlanmalı ve izlenmelidir.

İntoksikasyona yönelik ilk işaret hiperkalsiüridir. Hiperkalsiüri kalsiyum oksalat süpersaturasyonunu artırır ve kalsiyum oksalat taşı oluşumuna neden olur. Üriner sistemde taş oluşumu kompleks bir proses olup birçok faktörden etkilenir. Kalsiyum ve kalsitriol takviyesi idrarda kalsiyumla birlikte birçok madde atılımını değiştirir. Kalsiyum alımı GIS de oksalatı bağlayacak serbest kalsiyumu artırır, bu da GI sistemden daha az oksalat absorpsiyonuna ve böylece üriner sistemden daha az oksalat atılımıyla daha az oksalat taşı oluşumuna neden olur<sup>27</sup>. Vitamin D ve analoglarının yan etki insidansı düşük olmakla birlikte, terapötik penceresi dardır ve aşırı dozları hiperkalsemi ve böbrek taşı oluşum riskini artırdığını gösteren klasik bilgi varsa da<sup>46</sup> son dönemde yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarda kadın ve erkek popülasyonunda diyetle yüksek kalsiyum alımı ile böbrek taşı oluşum insidansı düştüğü gözlenmiştir<sup>15,16,27</sup>.

D vitamininin sağlıklı bir kişiye günde 10000 IU dozunda 3 aydan fazla verilmesi bile hipervitaminoza neden olabilir. Daha yüksek dozlar verilmişse, klinik belirtiler daha kısa zamanda ortaya çıkar. Kalsitriol ve alfakasidol gibi güçlü ilaçlarla

doz iyi ayarlanmadığı takdirde, hiperkalsemi belirtileri dozun aşırılık derecesine göre birkaç saatten birkaç güne kadar değişen süre içinde ortaya çıkar. Bu nedenle özellikle serum kalsiyum düzeyinin monitorizasyonu uygun olur. Ayrıca aktif vitamin D analoglarının eliminasyon yarılanma ömrü (24 saatten az) vitamin D<sub>3</sub>'e göre (3-4 hafta) çok daha kısa olduğu için aşırı doza bağlı akut intoksikasyon belirtilerinin düzeltilmesi daha kolaydır ve daha kısa zamanda sağlanır<sup>46</sup>.

### Vitamin D'nin Diğer Potansiyel Etkileri:

Vitamin D ile ilgili yapılan son yıllardaki çalışmalarda vitamin D'nin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra birtakım önemli fizyolojik etkilerinin de olduğu vurgulanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek serum 25-OH vitamin D düzeylerinin düşük meme, over, prostat ve kolon kanserleri prevalansı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>2,6,31,41,44,52,64,70,80,86,88</sup> Multipl sklerozdan korunmada 32.5-95 µg/gün (1300-3800 IU/gün) dozlarında vitamin D alımının önemini bildiren yayınlar vardır.<sup>42,76</sup> Oluşmuş osteoartrit progresyonunun yeterli vitamin D takviyesi ile yavaşladığına dair yayınlar da vardır. Örn. Mc Alimdon ve ark. 75 nmol/l'yi aşan serum 25-OH vitamin D düzeylerinin diz osteoartritinin progresyonuna olumlu etkisini bil-

dirmişlerdir<sup>62</sup>. Yine hipertansiyonun serum kalsidiol seviyesinin 100 nmol/l yi aştığı olgularda daha az ciddi seyrettiği yayınlanmıştır<sup>49,74</sup>. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinin immün sistem fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu<sup>63</sup> ve çocuklarda pnömoni ve nütisyonel rikets arasında çok kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>66</sup>. Yeterli serum vitamin D düzeylerinin makrofajlarda mikobakterium tüberkülozis basilinin üremesini engelleyerek tüberküloza karşı vücudun direncini arttırdığını gösteren yayınlar vardır<sup>528</sup>.

VDR vücutta çok yaygın bulunmaktadır. Bu güne kadar incelenen hemen hemen bütün dokularda D vitamininin reseptörü bulunmaktadır. Hipofiz, ovaryum, derinin stratum bazale tabakası, kıl folikülleri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler, normal ve tümör hücre serileri, miyo-kard düz kası ve iskelet miyoblastları bunlardan bazılarıdır<sup>82</sup>. Bu çalışmaların ışığı altında vitamin D 'nin sadece kemik mineral metabolizmasındaki klasik rolü dışında insan sağlığında daha önemli bir rol kazanacak gibi gözükmetedir.

#### KAYNAKLAR

- Adams, J.S. and Lee. G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication *Annals of Internal Medicine* 1997; 127:203-6.
- Ainsleigh, H .G. Beneficial effects of sun exposure on cancer mortality *Preventive Medicine* 1993; 22: 132-40.
- Aloia, J.F., Vaswani, A., Yeti, J.K., Ross, P.L., Flaster, E., and Dilmanian.F.A. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 97-103.
- Bell.N.H. Vitamin D metabolism, aging, and bone loss *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995: 80: 1051.
- Bellamy, R., Ruwende, C., Corrah, T., McAdam, K.P., Thursz, M., Whittle, H.C., and Hill, A.V. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene *Journal of Infectious Diseases* 1999; 179: 721-4.
- Blutt, S.E. and Weigel, N.L. Vitamin D and prostate cancer *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1999; 221: 89-98.
- Boyle, T.T. Bones for the future *Acta Paediatrica Scandinavica. Supplement* 1991; 373: 58-65.
- Burger, H., van Daele, P.L., Algra, D., van den Ouweland, F.A., Grobbee, D.E., Hofman, A., van Kuijk, C., Schutte, H.B., Birkenhuger, J.C., and Pols, HA. The association between age and bone mineral density in men and women aged 55 years and over: the Rotterdam Study *Bone and Mineral* 1994;25: 1-13.
- Caniggia, A., Nuli, R., Galli, M., Lore, F., Turchetti, V., and Righi, G.A. Effect of a long-term treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D3 on osteocalcin in postmenopausal osteoporosis *Calcified Tissue International* 1986; 38: 328-32.
- Caniggia, A., Nuli, R., Lore, F., Martini, G., Turchetti, V., and Righi, G. Long-term treatment with calcitriol in postmenopausal osteoporosis *Metabolism: Clinical and Experimental* 1990; 39:43-9.
- Caniggia, A., Nuti, R., Lore, F., and Vattimo, A. The hormonal form of vitamin D in the pathophysiology and therapy of postmenopausal osteoporosis *Journal of Endocrinological Investigation* 1984; 7: 373-8.
- Chapuy, M.C., Arlot, M.E., Duboeuf, F., Brun, J., Crouzet, B., Arnaud, S., Delmas, P.D., and Meunier, P J. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women *New England Journal of Medicine* 1992; 32T: 1637-42.
- Christiansen, C., Christensen, M.S., Rodbro, P., Hagen, C., and Transbol, L. Effect of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 in itself or combined with hormone treatment in preventing post-menopausal osteoporosis *European Journal of Clinical Investigation* 1981; II: 305-9.
- Cummings, S.R., Marcus, R., Palermo, L., Ensrud, K.E., and Genant, H.K. Does estimating volumetric bone density of the femoral neck improve the prediction of hip fracture? A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group *Journal of Bone and Mineral Research* 1994; 9: 1429-32.
- Curhan,G.C., Willett,W.C.,Rimm,H.B.,and Stampfer,M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 833-8.
- Curhan, G.C., Willett, W .C., Speizer, F.E., Spiegelman, D., and Stampfer, M.J. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women *Annals of Internal Medicine* 1997; 126:497-504.
- Davie, M. and Lawson, D.E. Assessment of plasma 25-hydroxyvitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects *Clin Sci (Lond)* 1980; 58:235-42.
- Davie, M.W.,Lawson, D.E., Emberson, C., Barnes, J.L., Roberts, G.E., and Barnes, N.D. Vitamin D from skin: contribution to vitamin D status compared with oral vitamin D in normal and anticonvulsant-treated subjects *Clin Sci (Lond)* 1982; 63: 461-72.
- Dawson-Hughes, B. Calcium and vitamin D nutritional needs of elderly women *Journal of Nutrition* 1996; 126: 1165S-7S.
- Dawson-Hughes, B., Datlal, G.E., Krall, E.A., Harris, S., So-koll, L.J., and Falconer,G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women *Annals of Internal Medicine* 1991; 115: 505-12.
- Dawson-Hughes, B., Harris, S.S., and Dallal, G.E. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65: 67-71.
- Dawson-Hughes, B., Harris, S.S., Krall, E.A., and Dallal, G.E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 670-6.
- Dawson-Hughes, B., Harris, S.S., Krall, E.A., Dallal, G.H., Falconer, G., and Green, C.L. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D *American Journal of Clinical Nutrition* 1995; 61: 1140-5.
- DeLuca, H.F. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International* 1979; 7: S24-S29.
- Deng, H.W., Li, J., Li, J.L., Johnson, VI., Gong, G., Davis, K.M., and Recker, R.R. Change of bone mass in postmenopausal Caucasian women with and without hormone replacement therapy is associated with vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes *Human Genetics* 1998; 103:576-85.
- Diğer,G.( 1998) içinde Osteoporoz (Kutsal, Y.G., Ed.), pp. 207-233 İstanbul.

27. Domrongkitchaiporn, S., Ongphiphadhanakul, B., Stichtantarakul, W., Piaseu, N., Chansirikam, S., Puavilai, G., and Rajatanavin, R. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis after calcium or combined calcium and calcitriol supplementation in postmenopausal women *Osteoporosis International* 2000 11:486-92.
28. Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V., and Raviglione, M.C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project *JAMA* 1999; 282:677-86.
29. Ebeling P.R., Sandgren, M.E., DiMagno, E.P., Lane, A.W., DeLuca, H.F., and Riggs, B.L. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 75: 176-82.
30. Efstathiadou, Z., Kranas, V., Ioannidis, J.P., Georgiou, I., and Tsatsoulis, A. The Spl COLIA1 gene polymorphism, and not vitamin D receptor or estrogen receptor gene polymorphisms, determines bone mineral density in postmenopausal Greek women *Osteoporosis International* 2001; 12: 326-31.
31. Ekman, P. Genetic and environmental factors in prostate cancer genesis, identifying high-risk cohorts. *European Urology* 1999; 35: 362-369.
32. Epstein, S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton *Journal of Bone and Mineral Research* 1996; 11: 1-7.
33. Erben, R.G., Bromm, S., and Stangassinger, M. Therapeutic efficacy of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and calcium in ovariectomized rats: evidence for a direct anabolic effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on bone *Endocrinology* 1998; 139:4319-28.
34. Ferrari, S., Rizzoli, R., and Chevalley, T. Vitamin D receptor gene polymorphisms and change in lumbar mineral density *Lancet* 1995; 345: 423-424.
35. Gallagher, J.C., Kinyamu, H.K., Fowler, S.B., Dawson-Hughes, B., Dalsky, G.P., and Sherman, S.S. Calcitropic hormones and bone markers in the elderly *Journal of Bone and Mineral Research* 1998; 13: 475-82.
36. Gallagher, J.C., Riggs, B.L., and DeLuca, H.F. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; 51:1359-64.
37. Gallagher, J.C., Riggs, B.L., Eisman, J., Hamstra, A., Amadud, S.B., and DeLuca, H.F. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium *Journal of Clinical Investigation* 1979; 64: 729-36.
38. Gallagher, J.C., Riggs, B.L., Recker, R.R., and Goldgar, D. The effect of calcitriol on patients with postmenopausal osteoporosis with special reference to fracture frequency *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1989; 191: 287-92.
39. Gioth, F.M., Tobin, J.D., Sherman, S.S., and Hollis, B.W. Is the recommended daily allowance for vitamin D too low for the homebound elderly? *Journal of the American Geriatrics Society* 1991; 39: 137-41.
40. Güllü, S., Erdoğan, M.F., Uysal, A.R., Başkal, N., Kamel, A.N., and Erdoğan, G. A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish woman *Endocrine Journal* 1998; 45:675-678.
41. Hanchette, C.L. and Schwartz, G.G. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation *Cancer* 1992; 70: 2861-9.
42. Hayes, C.E., Cantorna, M.T., and DeLuca, H.F. Vitamin D and multiple sclerosis *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1997; 216: 21-7.
43. Heikinheimo, R.J., Inkovaara, J.A., Harju, E.J., Haavisto, M.V., Kaarela, R.H., Kataja, J.M., Kokko, A.M., Kolho, L.A., and Rajala, S.A. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones *Calcified Tissue International* 1992; 51: 105-10.
44. Hofer, H., Ho, G., Peterlik, M., Uskokovic, M.R., Lee, J.K., White, M.C., Posner, G.H., and Cross, H.S. Biological effects of 1 alpha-hydroxy- and 1 beta-(hydroxymethyl)-vitamin D compounds relevant for potential colorectal cancer therapy *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 291 : 450-5.
45. Holick, M.F., MacLaughlin, J.A., Clark, M.B., Holick, S.A., Potts, J.T. Jr, Anderson, R.R., Blank, I.H., Parrish, J.A., and Elias, P. Photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub> in human skin and the physiologic consequences *Science* 1980; 210: 203-5.
46. Kayaalp, O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (Cilt 3) 93; 2664-2715.
47. Khaw, K.T., Sneyd, M.J., and Compston, J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women *BMJ* 1992; 305: 273-7.
48. Kinyamu, H.K., Gallagher, J.C., Rafferty, K.A., and Balhorn, K.E. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 67: 342-8.
49. Krause, R., Buhning, M., Hopfenmuller, W., Holick, M.F., and Sharma, A.M. Ultraviolet B and blood pressure *Lancet* 1998; 352:709-10.
50. Lawoyin, S., Zerwekh, J.E., Glass, K., and Pack, C.Y.C. Habitability of 25 hydroxyvitamin D therapy to augment serum 1,25 and 24,25-hydroxyvitamin D in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1919; 50: 593-596.
51. Ledger, G.A., Burritt, M.F., Kao, P.C., O'Fallon, W.M., Riggs, B.L., and Khosla, S. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79: 211-6.
52. Lefkowitz, E.S. and Garland, C.F. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women *International Journal of Epidemiology* 1994; 23: 1133-6.
53. Lenchik, L. and Sartoris, D.J. Orthopedic aspects of metabolic bone disease *Orthopedic Clinics of North America* 1998; 29: 103-34.
54. Lester, E., Skinner, R.K., and Wills, M.R. Seasonal variation in serum-25-hydroxyvitamin-D in the elderly in Britain *Lancet* 1977; 1:979-80.
55. Lips, P., Graafmans, W.C., Ooms, M.E., Bezemer, P.D., and Bouter, L.M. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial *Annals of Internal Medicine* 1996; 124: 400-6.
56. Lips, P., van Ginkel, F.C., Jongen, M.J., Rubertus, F., van der Vijgh, W.J., and Netelenbos, J.C. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects *American Journal of Clinical Nutrition* 1987; 46: 1005-10.
57. Lore, F., Nuti, R., Vattimo, A., and Caniggia, A. Vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis *Hormone and Metabolic Research* 1984; 16: 58.
58. Lukert, B., Higgins, J., and Stoskopf, M. Menopausal bone loss is partially regulated by dietary intake of vitamin D *Calcified Tissue International* 1992; 51:173-9.

59. Lukert, B.P. and Raisz, L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management *Annals of Internal Medicine* 1990; 112: 352-64.
60. MacLaughlin, J. and Holick.M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3 *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76 : 1536-8.
61. Martinez, M.E., del Campo, M.T., Sanchez-Cabezudo, M.J., Garcia, J.A., Sanchez Calvin, M.T., Torrijos, A., Coya, J., and Munuera, L. Relations between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density *Calcified Tissue International* 1994; 55: 253-6.
62. McAlindon, T.E., Felson, D.T., Zhang, Y., Hannan, M.T., Aliabadi, P., Weissman, B., Rush, D., Wilson, P.W., and Jacques, P. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study *Annals of Internal Medicine* 1996; J 25: 353-9.
63. McMurray, D.N., Bartow, R.A., Mintzer, C.L., and Hernandez-Frontera, E. Micronutrient status and immune function in tuberculosis *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990; 587: 59-69.
64. Moffatt, K.A., Johannes, W.U., and Miller, G.J. 1 Alpha,25dihydroxy vitamin D3 and platinum drugs act synergistically to inhibit the growth of prostate cancer cell lines *Clinical Cancer Research* 1999; 5: 695-703.
65. Morrison, N.A., Qi, J.C., Tokita, A., Kelly, P.J., Crofts, L., Nguyen.T.V., Sambrook, P.N., and Eisman, J.A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles *Nature* 1994; 367: 284-7.
66. Muhe, L., Lulseged, S., Mason, K.E., and Simoes, E.A. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children *Lancet* 1997; 349: 1801-4.
67. National Academy of Sciences Recommended dietary allowances 10th ed. Washington, DC: National Academy Press 1989.
68. Nuti, R., Bonucci, E., Brancaccio, D., Gallagher, J.C., Gennari, C., Mazzuoli.G., Passeri, M., and Sambrook, P. The role of calcitriol in the treatment of osteoporosis *Calcified Tissue International* 2000; 66: 239-40.
69. Ooms, M.E., Roos, J.C., Bezemer, P.D., van der Vijgh, W.J., Bouter, L.M., and Lips, P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 1052-8.
70. Peehl, D.M. Vitamin D and prostate cancer risk *European Urology* 1999; 35: 392-4.
71. Quesada, J.M.,Mateo, A., Jans, I.,Rodriguez, M., and Bouillon, R. Calcitriol corrects deficient calcitonin secretion in the vitamin D-deficient elderly. *Journal of Bone and Mineral Research* 1993; 9: 53-57.
72. Reichel.R, Koeffler, H.P., and Nonnan, A.W. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease *New England Journal of Medicine* 1989; 320: 980-91.
73. Rizzoli, R., Stoermmann, C., Ammann, P., and Bonjour, J.P. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy *Bone* 1994; 15: 193-8.
74. Rostrand, S.G. ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences, *Hypertension* 1997; 30: 150-156.
75. Sagiv,P.,Lidor,C.,Hallel,T.,andEdelstein,S. Decrease in bone level of 1,25-dihydroxyvitamin D in women over 45 ye-ars old *Calcified Tissue International* 1992; 51: 24-6.
76. Schwartz, G.G. Multiple sklerosis and prostate cancer: what do their similar geographies suggest? *Neuroepidemiology* 1992; U: 244-54.
77. Sernbo, I. and Johnell, O. Consequences of a hip fracture; a prospective study over 1 year *Osteoporosis International* 1993;3: 148-53.
78. Sherman, S.S., Hollis, B.W., and Tobin, J.D. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 71: 405-13.
79. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Dietary Reference Intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and floride. Washington, DC: National Academy Press 1997.
80. Studzinski, G.P. and Moore, D.C. Sunlight — can it prevent as well as cause cancer? *Cancer Research* 1995; 55: 4014-22.
81. Takeuchi, A., Okano, T., Ishida, Y., and Kobayashi, T. Effects of dietary vitamin D intake on plasma levels of parathyroid hormone and vitamin D metabolites in healthy Japanese *Mineral and Electrolyte Metabolism* 1995; 21: 217-22.
82. Tanakol, R. (2000) içinde Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları,Kemik ve Mineral Metabolizma Bozuklukları (Sencer, E., Ed.), pp. 1 -37 Ankara.
83. Thomas, M.K., Lloyd-Jones, D.M., Thadhani, R.I., Shaw, A.C.,Deraska,D.J.,Kitch,B.T.,Vamvakas,E.C.,Dick,I.M., Prince, R.L., and Finkelstein, J.S. Hypovitaminosis D in medical inpatients *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 777-83.
84. Tilyard, M.W., Spears, G.F., Thomson, J., and Dovey, S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 357-62.
85. Tjellesen, L.,Christiansen.C.,and Rodbro, P. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on biochemical indices of bone turnover in postmenopausal women *Acta Medica Scandinavica* 1984; 215:411-5.
86. Tong, W.-M.,Kallay,E.,and Hofer,H. Growth regulation of human colon cancer cells by epidermal growth factor and 1,25-dihydroxyvitamin D3 is mediated by mutual modulation of receptor expression. *European Journal of Cancer* 1998; 34:410-32119-2125.
87. Tsai, K.S., Heath, H. 3rd, Kumar, R., and Riggs, B.L. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis *Journal of Clinical Investigation* 1984; 73; 1668-72.
88. Vandewalle, B., Hornez, L., Waltez, N., Revillion, F., and Lefebvre, J. Vitamin-D3 derivatives and breast-tumor cell growth: effect on intracellular calcium and apoptosis *International Journal of Cancer* 1995; 61: 806-11.
89. Vieth, R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69: 842-56.
90. Villareal, D.T., Civitelli, R., Chines, A., and Avioli, L.V. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 72: 628-34.
91. Wiske, P.S., Epstein, S., Bell, N.H., Queener, S.F., Edmondson, J., and Johnston, C.C. Jr Increases in immunoreactive parathyroid hormone with age *New England Journal of Medicine* 1979; 300; 1419-21.
92. Zerwekh, J.E., Sakhaee, K., Glass, K., and Pak, C.Y. Long term 25-hydroxyvitamin D3 therapy in postmenopausal osteoporosis: demonstration of responsive and nonresponsive subgroups *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 56: 410-3.