ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN FAZLA KİLO İLE İLİŞKİSİ

Luqman Issa Saleh KHALAF

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Luqman Issa Saleh KHALAF tarafından hazırlanan "D Vitamini Eksikliğinin Fazla Kilo ile İlişkisi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman **:** Doç. Dr. Şevki ADEM

Eş Danışman **:** Doç. Dr. Asel TAWFEEQ

Jüri Üyeleri:

Başkan **:** Doç. Dr. Hakan ÇOLAK
Çankırı Karatekin Üniversitesi
Organik Kimya Anabilim Dalı

Üye **:** Dr. Öğr. Üyesi Ümit YIRTICI
Kırıkkale Üniversitesi
Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı

Üye **:** Doç. Dr. Şevki ADEM
Çankırı Karatekin Üniversitesi
Biyokimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum **"D Vitamini Eksikliğinin Fazla Kilo İle İlişkisi"** konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim.
(28/07/2021).

Luqman Issa Saleh KHALAF

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN FAZLA KİLO İLE İLİŞKİSİ

Luqman Issa Saleh KHALAF

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Şevki ADEM
Doç. Dr. Asel TAWFEEQ (Eş Danışman)

Çalışmamızda, D vitamini eksikliği durumunu obezite olaylarına bağlayan artan epidemiyolojik kanıtlar vardı. Buna ek olarak, çalışma bir yanda kilo ve D vitamini eksikliği, diğer yanda lipid ve kalsiyum seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ki bu da kilo alımı ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi gösterir. Obezitenin DEHB geliştirme riskini artırabileceğini belirtmiştik. Ancak ikisi arasında nedensel bir ilişki olup olmadığını anlamak için yeterli bilgi yok, ancak sonuçlarımıza göre D vitamini eksikliğinin yağ metabolizmasını azalttığını ve dolayısıyla vücut ağırlığını arttırdığını düşünüyoruz. D vitamini eksikliği ayrıca osteoporoz ve diğer hastalık risklerinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir. 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) (25D) konsantrasyonlarının vücuttaki toplam D vitamini depolarının en doğru tahmincisi olduğuna inanılmaktadır. Düşük dolaşımdaki 25D konsantrasyonları ve obezite arasındaki ilişki iyi kurulmuş, ancak mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. D vitamini eksikliği, obez kişilerde kardiyak metabolik risk profili ile ilişkilidir. Çalışmamız, bu konularda daha fazla araştırma yapılması gerektiği sonucuna varmıştır.

2021, 50 sayfa

Anahtar Kelimeler: D Vitamini Eksikliği, 25-hidroksivitamin D, Kilolu.

ABSTRACT

Master of Science Thesis

ASSOCIATION OF VITAMIN D DEFICIENCY WITH OVERWEIGHT

Luqman Issa Saleh KHALAF

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemıstry

Advisors: Assoc. Prof. Dr. Şevki ADEM
Co-Advisor: Assoc. Prof. Dr. Asel TAWFEEQ

In our study, there was increasing epidemiological evidence linking vitamin D deficiency status to obesity events. In addition, the study showed that there is an association between weight and vitamin D deficiency on the one hand, and lipid and calcium levels on the other hand, which indicates the association between weight gain and vitamin D deficiency. We have noted that obesity may increase the risk of developing ADHD. However, there is not enough information to understand whether there is a causal relationship between the two, but according to our results we believe that vitamin D deficiency reduces fat metabolism and thus increases body weight. Vitamin D deficiency has also been linked to an increased risk of osteoporosis and other diseases. 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (25D) concentrations are believed to be the most accurate predictor of total vitamin D stores in the body. The relationship between low circulating 25D concentrations and obesity is well established, but the mechanisms are not fully understood. Vitamin D deficiency is associated with a cardiac metabolic risk profile in obese subjects. Our study concluded that more research should be done on these topics.

2021, 50 pages

Key words: Vitamin D Deficiency, 25-hydroxyvitamin D, Overweight.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Hayatımda tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destekleyen en değerli insanlar ailem, çalışmanın her safhasında yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, her türlü yardımını esirgemeyen, her zaman destekleyen, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım, büyük bir anlayış gösteren ve hiç kırmayan değerli hocam Doç. Dr. Şevki ADEM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Luqman Issa Saleh KHALAF

Çankırı, Haziran 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iiiii**
İÇİNDEKİLER ..... **iiv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1 25 (OH) D Serum Konsantrasyonları ve Sağlık **3**
2.2 D Vitamini Kaynakları **4**
2.2.1 Gıda **4**
2.2.2 Güneşe maruz kalma **6**
2.2.3 Diyet takviyeleri **7**
2.3 D Vitamini ve Sağlık **8**
2.3.1 Kemik sağlığı ve osteoporoz **9**
2.3.2 Yaşlı yetişkinler üzerinde klinik araştırma kanıtı **10**
2.3.3 Azınlık popülasyonlarında kemik sağlığı için D vitamini takviyeleri **11**
2.3.4 D vitamini takviyeleri ve kas işlevi **11**
2.3.5 D vitamini takviyeleri ve kemik sağlığı ile ilgili sonuçlar **12**
2.4 Depresyon **12**
2.5 Aşırı D Vitaminden Kaynaklanan Sağlık Riskleri **13**
2.6 D Vitamini Eksikliği **15**
2.6.1 D vitamini eksikliğinin nedenleri **18**
2.6.2 D vitamini yetersizliği riski altındaki gruplar **20**
2.7 Obezite **23**
2.7.1 D vitamini ve obezite **24**
3. MATERYAL VE METOT **27**
3.1 Projede İhtiyaç Duyulan Materyal **27**
3.2 Reaktifler **28**

3.3 Metot……28
3.3.1 Çalışma popülasyonları 28
3.3.2 Kan toplama 28
3.3.3 Cobas E411'in test prensibi 29
4. BULGULAR 30
5. SONUÇ VE TARTIŞMA 33
KAYNAKLAR 35
ÖZGEÇMİŞ 50

SİMGELER DİZİNİ

25 (OH) D	25-hidroksivitamin D
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ALP	Alkalin Fosfataz
BAE	Birleşik Arap Emirlikleri
BMI	Vücut Kitle İndeksi
Ca^{2+}	Hücresel Kalsiyum
CVD	Kardiyovasküler Hastalık
D2	Ergokalsiferol
D3	Kolekalsiferol
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
FNB	Gıda ve Beslenme Kurulu
GD	Günlük Değer
GHO	Küresel Sağlık Gözlemevi
MS	Çoklu Skleroz
NASEM	Ulusal Bilimler, Mühendislik ve Tıp Akademileri
NCDs	Diyabet ve Kanser Gibi Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar
SPF	Güneş Koruma Faktörü
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
UV	Ultraviyole
UVB	Ultraviyole Tip B
VDBP	Vitamin D Bağlayan Protein
VDD	D Vitamini Eksikliği
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1 D vitamini eksikliği olan kadınların sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırması 31
Şekil 4.2 D vitamini eksikliği olan erkekler sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırması 32

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Seçilmiş gıdaların D vitamini içeriği 5
Çizelge 2.2 D vitamini için tolere edilebilir üst alım seviyeleri 15
Çizelge 3.1 Cobas e411 analizörü (disk sistemi) 27
Çizelge 3.2 Reaktifler 28

1. GİRİŞ

D vitamini (Kalsiferol) birkaç gıdada doğal olarak bulunan ve besin takviyesi olarak bulunan, yağda çözünen bir vitamindir. Ayrıca güneş ışığından gelen ultraviyole (UV) ışınları cilde çarptığında ve D vitamini sentezini tetiklediğinde endojen olarak üretilir. Güneşe maruz kalma, yiyecekler ve takviyelerden elde edilen D vitamini biyolojik olarak etkisizdir ve aktivasyon için vücutta iki hidroksilasyona uğraması gerekir. Karaciğerde meydana gelen ilk hidroksilasyon, D vitaminini "kalsidiol" olarak da bilinen 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D]'ye dönüştürür. İkinci hidroksilasyon esas olarak böbrekte meydana gelir ve fizyolojik olarak aktif 1,25-dihidroksivitamin D [1,25 (OH) 2D] 'yi oluşturur, aynı zamanda "kalsitriol" olarak da bilinir (Institute of Medicine 2010). D vitamini, bağırsakta kalsiyum emilimini destekler ve normal kemik mineralizasyonunu sağlamak ve hipokalsemik tetaniyi (kasların istemsiz kasılması, kramplara ve spazmlara yol açan) önlemek için yeterli serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarını korur. Ayrıca osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından kemik büyümesi ve kemiğin yeniden şekillenmesi için gereklidir (Institute of Medicine 2010) (Jones *et al.* 2014). Yeterli D vitamini olmadan kemikler ince, kırılgan veya şekilsiz hale gelebilir. D vitamini yeterliliği çocuklarda raşitizmi, yetişkinlerde osteomalaziyi önler. Kalsiyum ile birlikte D vitamini de yaşlı yetişkinleri osteoporozdan korumaya yardımcı olur.

D vitamini vücutta inflamasyonun azaltılmasının yanı sıra hücre büyümesi, nöromüsküler ve immün fonksiyon ve glikoz metabolizması gibi süreçlerin modülasyonu gibi başka rollere sahiptir (Institute of Medicine 2010, Jones *et al.* 2014). Hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve apoptozu düzenleyen proteinleri kodlayan birçok gen, kısmen D vitamini tarafından modüle edilir. Çoğu doku D vitamini reseptörlerine sahiptir ve bazıları 25 (OH) D'yi 1,25 (OH) 2D'ye dönüştürür. Gıdalarda ve diyet takviyelerinde, D vitamininin sadece yan zincir yapılarında kimyasal olarak farklılık gösteren iki ana formu vardır: D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol). Her iki form da ince bağırsakta iyi emilir. Emilim, basit pasif difüzyonla ve bağırsak zarı taşıyıcı proteinlerini içeren bir mekanizma ile gerçekleşir (Silva and Furlanetto 2018). Bağırsakta aynı anda yağ bulunması D vitamini emilimini arttırır, ancak bazı D vitamini

diyet yağı olmadan da emilir. Ne yaşlanma ne de obezite bağırsaktan D vitamini emilimini değiştirmez (Silva and Furlanetto 2018).

25 (OH) D serum konsantrasyonu şu anda D vitamini durumunun ana göstergesidir. Endojen olarak üretilen ve besinlerden ve takviyelerden elde edilen D vitaminini yansıtır (Institute of Medicine 2010). Serumda 25 (OH) D, 15 günlük oldukça uzun bir dolaşım yarılanma ömrüne sahiptir (Institute of Medicine 2010). 25 (OH) D serum konsantrasyonları, hem litre başına nanomol (nmol/L) hem de mililitre başına nanogram (ng/mL) olarak rapor edilir. Bir nmol/L, 0,4 ng/mL'ye eşittir ve 1 ng/mL, 2,5 nmol/L'ye eşittir.

Serum 25 (OH) D konsantrasyonlarını ölçerek D vitamini durumunun değerlendirilmesi, analizleri yürüten laboratuarlar tarafından kullanılan mevcut testlerin (en yaygın iki tanesi antikorlar veya kromatografiyi içerir) önemli değişkenliği nedeniyle karmaşıktır (Sempos *et al.* 2018, LeFevre 2015). Sonuç olarak, kullanılan teste ve laboratuvara bağlı olarak bir bulgu hatalı şekilde düşük veya hatalı yüksek olabilir. Uluslararası Vitamin D Standardizasyon Programı, klinik ve halk sağlığı uygulamalarını iyileştirmek için 25 (OH) D'nin laboratuvar ölçümünü standartlaştırmak için prosedürler geliştirmiştir (Sempos *et al.* 2018, Brooks 2017).

25 (OH) D'nin aksine, dolaşımdaki 1,25 (OH) 2D, saatler içinde ölçülen kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğu ve serum seviyeleri paratiroid hormonu bir tarafından sıkı bir şekilde düzenlendiği için genellikle D vitamini durumunun iyi bir göstergesi değildir, kalsiyum ve fosfat (Institute of Medicine 2010). 1,25 (OH) 2D seviyeleri tipik olarak D vitamini eksikliği şiddetli olana kadar azalmaz (Norman *et al.* 2012)**.**

2. GENEL BİLGİLER

2.1 25 (OH) D Serum Konsantrasyonları ve Sağlık

25 (OH) D, maruziyetin bir biyolojik belirteci olarak işlev görse de, 25 (OH) D düzeylerinin vücut üzerindeki etkisinin bir biyobelirteci (yani, sağlık durumu veya sonuçlarla ilgili) derecesi net değildir (Institute of Medicine 2010, Jones *et al.* 2014).

Araştırmacılar, eksiklik (örneğin raşitizm), kemik sağlığı için yeterlilik ve genel sağlıkla ilişkili 25 (OH) D serum konsantrasyonlarını kesin olarak tanımlamadılar. Ulusal Bilimler, Mühendislik ve Tıp Akademilerindeki (NASEM) Gıda ve Beslenme Kurulu'nun (GBK) uzman bir komitesi, D vitamini ihtiyaçları hakkındaki verileri inceledikten sonra, insanların serum 25 (OH)'de D vitamini eksikliği riski taşıdıkları sonucuna varmıştır. 30 nmol/L'nin Altındaki D konsantrasyonları (12 ng/mL; "eksiklik" ve "yetersizlik" tanımları için Tablo 1'e bakın) (Institute of Medicine 2010). Bazı insanlar potansiyel olarak 30-50 nmol/L'de (12-20 ng/mL) yetersizlik riski altındadır. Çoğu insan için 50 nmol/L (20 ng/mL) veya daha fazla seviyeler yeterlidir. Buna karşılık, Endokrin Derneği, D vitamininin kalsiyum, kemik ve kas üzerindeki etkisini en üst düzeye çıkarmak için klinik uygulama için 75 nmol/L'den (30 ng/mL) daha yüksek bir serum 25 (OH) D konsantrasyonunun gerekli olduğunu belirtti. Metabolizma (Binkley *et al.* 2011, Rosen *et al.* 2012). FNB komitesi ayrıca 125 nmol/L'den (50 ng/mL) daha yüksek serum konsantrasyonlarının yan etkilerle ilişkili olabileceğini kaydetti (Institute of Medicine 2010). Kemik ve genel sağlık için optimum serum konsantrasyonları 25 (OH) D belirlenmemiştir çünkü yaşam evresine, ırk ve etnik kökene ve kullanılan her fizyolojik ölçüme göre değişiklik gösterme olasılığı yüksektir (Institute of Medicine 2010, Holick 2007, Brown 2018). Ayrıca, artan D vitamini alımına yanıt olarak 25 (OH) D seviyeleri yükselmesine rağmen, ilişki doğrusal değildir (Institute of Medicine 2010). Artış miktarı, örneğin, başlangıç serum seviyeleri ve takviye süresine göre değişir.

2.2 D Vitamini Kaynakları

2.2.1 Gıda

Çok az yiyecek doğal olarak D vitamini içerir. Yağlı balıkların eti (alabalık, somon, ton balığı ve uskumru gibi) ve balık karaciğeri yağları en iyi kaynaklar arasındadır (Roseland *et al.* 2018, Institute of Medicine 2010). Bir hayvanın diyeti, dokularındaki D vitamini miktarını etkiler. Sığır karaciğeri, peynir ve yumurta sarısı, başta D3 vitamini ve metaboliti 25 (OH) D3 olmak üzere az miktarda D vitamini içerir. Mantarlar değişken miktarlarda D2 vitamini sağlar (Roseland *et al.* 2018). Piyasada bulunan bazı mantarlar, D2 vitamini seviyelerini artırmak için UV ışığı ile muamele edilmiştir. Ayrıca, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), UV ile muamele edilmiş mantar tozunu gıda ürünlerinde D2 vitamini kaynağı olarak kullanım için bir gıda katkı maddesi olarak onaylamıştır (U.S. Food and Drug Administration 2020). Çok sınırlı kanıt, çeşitli gıdalardaki D vitamininin biyoyararlanımında önemli bir farklılık olmadığını göstermektedir (Borel *et al.* 2015). Hayvansal bazlı yiyecekler tipik olarak D3 vitaminine ek olarak 25 (OH) D şeklinde bir miktar D vitamini sağlar. Bu formun D vitamini durumu üzerindeki etkisi, gelişmekte olan bir araştırma alanıdır. Çalışmalar, 25 (OH) D'nin serum 25 (OH) D konsantrasyonlarını yükseltmek için ana vitaminden yaklaşık beş kat daha güçlü göründüğünü göstermektedir (Roseland *et al.* 2018, Taylor 2014, Cashman *et al.* 2012). Bir çalışma, sığır eti, domuz eti, tavuk, hindi ve yumurtanın 25 (OH) D içeriği dikkate alındığında, gıdalardaki toplam D vitamini miktarının ana vitamin miktarından 2 ila 18 kat daha fazla olduğunu buldu. tek başına, yiyeceğe bağlı olarak) (Taylor 2014). Güçlendirilmiş gıdalar, Amerikan diyetlerindeki D vitamininin çoğunu sağlar (Institute of Medicine 2010, Calvo *et al* 2004). Örneğin, ABD'deki süt tedariğinin neredeyse tamamı gönüllü olarak, genellikle D3 vitamini biçiminde yaklaşık 3 mcg/fincan (120 IU) ile takviye edilmektedir (Yetley 2008). Kanada'da süt 0,88-1,0 mcg/100 mL (35-40 IU) ile güçlendirilmelidir ve gerekli margarin miktarı en az 13,25 mcg/100 g (530 IU) olmalıdır. Peynir ve dondurma gibi sütten yapılan diğer süt ürünleri genellikle Amerika Birleşik Devletleri veya Kanada'da takviye edilmemektedir. Bitki sütü alternatifleri (soya, badem veya yulaftan yapılan içecekler gibi) genellikle takviye edilmiş inek sütündekilere benzer miktarlarda D

vitamini ile takviye edilir (yaklaşık 3 mcg [120 IU]/fincan); Beslenme Gerçekleri etiketi gerçek miktarı listeler (U.S. Food and Drug Administration 2018). Yemeye hazır kahvaltılık gevrekler, bazı marka portakal suyu, yoğurt, margarin ve diğer gıda ürünleri gibi genellikle D vitamini içerir. Amerika Birleşik Devletleri, bebek mamasının 1–2,5 mcg/100 kcal (40–100 IU) D vitamini ile zenginleştirilmesini zorunlu kılar; Kanada'da 1–2 mcg/100 kcal (40–80 IU) gerekli miktardır (Institute of Medicine 2010).

Çizelge 2.1 Seçilmiş gıdaların D vitamini içeriği

Gıda*	Mikrogramlar (mcg) başına Servis	Uluslararası Birimler (IU) porsiyon başına	Yüzde GD*
Morina karaciğeri yağı (1 yemek kaşığı)	34,0	1,360	170
Alabalık (gökkuşağı), çiftlik, pişmiş, (3 ons)	16,2	645	81
Pişmiş Somon (sockeye), (3 ons)	14,2	570	71
Beyaz, çiğ, dilimlenmiş, UV ışığına maruz kalmış Mantarlar, (½ fincan)	9,2	366	46
D vitamini takviyeli süt, %2 süt yağlı, (1 su bardağı)	2,9	120	15
Çeşitli markalardan oluşan D vitamini takviyeli Soya, Badem ve Yulaf Sütü, (1 su bardağı)	2,5-3,6	100-144	13-18
D vitamini için DV'nin %10'u ile zenginleştirilmiş, yemeye hazır tahıl, (1 porsiyon)	2,0	80	10
Çırpılmış yumurta, (1 büyük) **	1,1	44	6
Kızarmış karaciğer, sığır eti, (85 gram)	1,0	42	5
Suda Süzülmüş Konserve Ton balığı (hafif), (3 ons)	1,0	40	5
Kaşar Peyniri, (1 ons)	0,3	12	2
Doğranmış Mantar, portabella, çiğ, (½ fincan)	0,1	4	1
Kavrulmuş tavuk göğsü, (3 ons)	0,1	4	1
Sığır eti, Öğütülmüş, %90 yağsız, ızgara, (3 ons)	0	1,7	0
Brokoli, çiğ, doğranmış, ½ fincan	0	0	0
Havuç, çiğ, doğranmış, ½ fincan	0	0	0
Badem, kuru kavrulmuş, 1 ons	0	0	0
Elma, büyük	0	0	0
Muz, büyük	0	0	0
Pirinç, kahverengi, uzun taneli, pişmiş, 1 su bardağı	0	0	0
Tam buğday ekmeği, 1 dilim	0	0	0
Mercimek, haşlanmış, ½ fincan	0	0	0
Ay çekirdeği, kavrulmuş, ½ fincan	0	0	0
Edamame, kabuklu, pişmiş, ½ fincan	0	0	0

* GD = Günlük Değer. ** D vitamini yumurta sarısında bulunur.

FDA tüketicilerin gıdaların ve besin takviyelerinin besin içeriğini toplam bir diyet bağlamında karşılaştırmalarına yardımcı olmak için GD'ler geliştirdi. Yeni Beslenme Gerçekleri ve Ek Gerçekler etiketlerinde bulunan ve Çizelge 2.1'de değerler için kullanılan D vitamini için GD, yetişkinler ve 4 yaş ve üstü çocuklar için 20 mcg'dir (800 IU) (U.S. Food and Drug Administration 2016). Yeni etiketler, D vitamini içeriğini porsiyon başına mcg olarak listelemeli ve ayrıca IU'lardaki miktarı parantez içinde listeleme seçeneğine sahip olmalıdır. GİD, üreticilerin bu yeni etiketleri Ocak 2020'den itibaren kullanmalarını zorunlu kıldı, ancak yıllık satışları 10 milyon dolardan az olan şirketler, Ocak 2021'e kadar 400 IU'luk bir D vitamini DV'si listeleyen eski etiketleri kullanmaya devam edebilir (U.S. Food and Drug Administration 2017, Hossein-nezhad and Holick 2013). DV'nin %20'sini veya daha fazlasını sağlayan yiyecekler, yüksek besin kaynakları olarak kabul edilir, ancak DV'nin daha düşük yüzdelerini sağlayan yiyecekler de sağlıklı bir diyete katkıda bulunur.

ABD Tarım Bakanlığı'nın (USDA'nın) Gıda Veri Merkezi birçok gıdanın besin içeriğini listeler ve besin içeriği ve gıda adına göre düzenlenmiş D vitamini içeren gıdaların kapsamlı bir listesini sunar. Ancak, Food Data Central gıdalardaki 25 (OH) D miktarlarını içermez.

2.2.2 Güneşe maruz kalma

Dünyadaki çoğu insan D vitamini ihtiyacının en azından bir kısmını güneş ışığına maruz bırakarak karşılamaktadır (Institute of Medicine 2010). Yaklaşık 290–320 nanometre dalga boyuna sahip Tip B UV (UVB) radyasyonu, örtülmemiş cilde nüfuz eder ve kutanöz 7-dehidrokolesterolü D3 vitamini öncesi D3'e dönüştürür ve bu da D3 vitamini olur. UV radyasyon maruziyetini ve D vitamini sentezini etkileyen faktörler arasında mevsim, günün saati, gün uzunluğu, bulut örtüsü, sis, cilt melanin içeriği ve güneş kremi sayılabilir. Yaşlı insanlar ve koyu tenli insanlar güneş ışığından D vitamini üretme konusunda daha az yeteneklidirler (Institute of Medicine 2010). UVB radyasyonu cama nüfuz etmez, bu nedenle iç mekanda bir pencereden güneş ışığına maruz kalmak D vitamini üretmez (Hossein-nezhad and Holick 2013).

UV radyasyonuna maruz kalmayı etkileyen faktörler, bireysel yanıt verme / yeterli D vitamini seviyelerini korumak için gereken güneşe maruz kalma miktarı hakkındaki belirsizlikler, yeterli D vitamini sentezi için ne kadar güneşe maruz kalmanın gerekli olduğuna dair kılavuzlar sağlamayı zorlaştırmaktadır (Bouillon 2017, U.S. Department of Health and Human Services 2014). Bazı uzman kuruluşlar ve D vitamini araştırmacıları, örneğin, yaklaşık 5-30 dakika güneşe maruz kalmanın, özellikle 10:00-16:00 saatleri arasında, ya her gün ya da haftada en az iki kez yüz, kollar, eller ve bacaklara güneş kremi olmadan maruz kaldığını öne sürmektedir. Genellikle yeterli D vitamini sentezine yol açar (Holick 2007, Bouillon 2017, U.S. Department of Health and Human Services 2014). %2 ila %6 UVB radyasyonu yayan ticari bronzlaşma yataklarının ılımlı kullanımı da etkilidir (Holick 2007, Holick 2002).

Ancak D vitamini sentezi için güneşin önemine rağmen, cildin güneş ışığına ve bronzlaşma yataklarından gelen UV radyasyonuna maruziyetinin sınırlandırılması ihtiyatlıdır (U.S. Department of Health and Human Services 2014). UV radyasyonu kanserojendir ve UV maruziyeti cilt kanserinin en önlenebilir nedenidir. Federal kurumlar ve ulusal kuruluşlar, insanlar güneşe maruz kaldıklarında 15 veya daha yüksek bir güneş koruma faktörüne (SPF) sahip güneş kremi kullanmak dahil olmak üzere cilt kanseri riskini azaltmak için fotokoruyucu önlemlerin alınmasını tavsiye etmektedir (U.S. Department of Health and Human Services 2014, Weisberg *et al.* 2004). SPF'si 8 veya daha fazla olan güneş kremleri, D vitamini üreten UV ışınlarını bloke ediyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, pratikte insanlar genellikle yeterli miktarda güneş kremi uygulamazlar, güneşe maruz kalan tüm ciltleri kapatmazlar veya düzenli olarak tekrar güneş kremi uygulamazlar. Derileri, tipik olarak uygulanan güneş kremi miktarlarına rağmen muhtemelen bir miktar D vitamini sentezler (Institute of Medicine 2010, U.S. Department of Health and Human Services 2014).

2.2.3 Diyet takviyeleri

Diyet takviyeleri D2 veya D3 vitaminleri içerebilir. D2 vitamini mayada ergosterolün UV ışınlaması kullanılarak üretilir ve D3 vitamini lanolinden 7-dehidrokolesterolün ışınlanması ve kolesterolün kimyasal dönüşümü ile üretilir (Holick 2007). Her iki form da serum 25 (OH) D seviyelerini yükseltir ve raşitizmi tedavi etmek için eşdeğer

kabiliyete sahip gibi görünmektedir (Silva and Furlanetto 2018). Ayrıca, D2 ve D3 vitaminlerinin metabolizmasındaki ve hareketlerindeki çoğu adım aynıdır. Bununla birlikte, çoğu kanıt, D3 vitamininin serum 25 (OH) D düzeylerini daha büyük ölçüde artırdığını ve bu yüksek düzeyleri, her iki form da bağırsakta iyi emilmesine rağmen, D2 vitamininden daha uzun süre koruduğunu göstermektedir (Tripkovic *et al.* 2012, Tripkovic *et al.* 2017).

Bazı çalışmalarda, D vitamini 25 (OH) D3 formunu içeren diyet takviyeleri kullanılmıştır. Eşdeğer mikrogram dozu başına 25 (OH) D3, D3 vitamini kadar güçlüdür (Graeff-Armas *et al.* 2020, Quesada-Gomez and Bouillon 2018). Bununla birlikte, şu anda ABD pazarındaki tüketiciler için 25 (OH) D3 diyet takviyesi bulunmuyor gibi görünmektedir.

2.3 D Vitamini ve Sağlık

D vitamini için DRI'leri kuran FNB komitesi, bu vitaminin uzun bir potansiyel sağlık sonuçları listesi üzerinde herhangi bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmak için kanıtların yetersiz veya çok çelişkili olduğunu tespit etti (örn., Kronik hastalıklara direnç veya fonksiyonel önlemler). Kemik sağlığı ile ilgili önlemler hariç. Benzer şekilde, 2009 ve 2013 yılları arasında yayınlanan yaklaşık 250 çalışmadan elde edilen verilerin gözden geçirilmesinde, Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Kalite Ajansı, D vitamini ile kemik sağlığı dışındaki sağlık sonuçları arasında kesin bir ilişki kurulamayacağı sonucuna varmıştır (Newberry *et al*. 2012). Bununla birlikte, D vitamini ve çok sayıda sağlık sonucu üzerine araştırma yapıldığından, bu bölüm D vitamininin dâhil olabileceği yedi hastalık, durum ve müdahaleye odaklanmaktadır: Kemik sağlığı ve osteoporoz, kanser, kardiyovasküler hastalık (CVD), depresyon, çoklu skleroz (MS), tip 2 diyabet ve kilo kaybı.

Bu bölümde açıklanan çalışmaların çoğu, en iyi yöntemlerle karşılaştırılarak standardize edilmemiş çeşitli yöntemler kullanarak serum 25 (OH) D düzeylerini ölçmüştür. Standartlaştırılmamış 25 (OH) D ölçümlerinin kullanılması, sonuçların doğruluğu ve bu tür önlemleri kullanan çalışmalardan elde edilen sonuçların geçerliliği hakkında sorular doğurabilir ve özellikle, farklı standartlaştırılmamış ölçümler kullanan birçok

çalışmadan elde edilen verileri bir araya getiren meta-analizlerden (Sempos *et al.* 2018, Sempos and Binkley 2020). Test standardizasyonu hakkında daha fazla bilgi Vitamin D Standardizasyon Programı web sayfasından edinilebilir.

2.3.1 Kemik sağlığı ve osteoporoz

Kemik sürekli olarak yeniden modelleniyor. Bununla birlikte, insanlar yaşlandıkça - ve özellikle menopoz sırasında kadınlarda - kemik parçalanma oranları, kemik oluşturma oranlarını geride bırakır. Zamanla kemik yoğunluğu düşebilir ve sonunda osteoporoz gelişebilir (Jin 2018).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 53 milyondan fazla yetişkin, düşük kemik kütlesi ve kemik kırılganlığını ve kemik kırılma riskini artıran kemik dokusunun yapısal bozulması ile karakterize edilen osteoporoz gelişme riski taşımaktadır (National Institutes of Health 2018). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında yaklaşık 2,3 milyon osteoporotik kırık meydana geldi (Hansen *et al.* 2019). Osteoporoz, kısmen, D vitamini eksikliğinden kaynaklanan raşitizm ve osteomalazinin aksine, kalsiyum ve / veya D vitamini yetersizliğinin uzun vadeli bir etkisidir. Osteoporoz çoğunlukla yetersiz kalsiyum alımı ile ilişkilidir, ancak yetersiz D vitamini alımı kalsiyum emilimini azaltarak osteoporoza katkıda bulunur (Institute of Medicine 2010).

Kemik sağlığı, denge ve postüral sallanmaya yardımcı olmak ve böylece düşme riskini azaltmak için çevredeki kasların desteğine de bağlıdır. Kas liflerinin normal gelişimi ve büyümesi için D vitamini de gereklidir. Ayrıca yetersiz D vitamini seviyeleri kas gücünü olumsuz etkileyebilir ve kas güçsüzlüğüne ve ağrıya (miyopati) yol açabilir (Institute of Medicine 2010).

D vitamini takviyelerinin kemik sağlığı üzerindeki etkilerine ilişkin çoğu çalışmada kalsiyum takviyeleri de vardı, bu nedenle her bir besinin etkilerini izole etmek zordur. Ayrıca, çalışmalar farklı miktarlarda besin sağladı ve farklı dozlama programları kullandı.

2.3.2 Yaşlı yetişkinler üzerinde klinik araştırma kanıtı

Postmenopozal kadınlar ve yaşlı erkekler arasında birçok klinik çalışma, hem D vitamini hem de kalsiyum takviyelerinin iskelet boyunca kemik mineral yoğunluğunda küçük artışlara neden olduğunu göstermiştir (Institute of Medicine 2010, Chung *et al.* 2009). Ayrıca kurumsallaşmış yaşlı kişilerde kırık oranlarının azaltılmasına da yardımcı olurlar. Bununla birlikte, D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin toplumda yaşayan bireylerdeki kırıklar üzerindeki etkisine dair kanıtlar tutarsızdır.

USPSTF, osteoporoz, vitamin D eksikliği veya daha önce kırıkları olmayan 50 yaş ve üzerindeki toplam 51.419 sağlıklı, toplumda yaşayan erişkinde D vitamini ve kalsiyum desteğine yönelik 11 randomize klinik çalışmayı değerlendirdi (U.S. Preventive Services Task Force 2018, Kahwati *et al.* 2018). Mevcut kanıtların, kırıkları önlemek için takviyenin yararlarını ve zararlarını değerlendirmek için yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca, USPSTF, bu popülasyonda kırılmaları önlemek için 10 mcg (400 IU) veya daha az D vitamini ve 1.000 mg veya daha az kalsiyum takviyesine karşı önerdi, ancak daha yüksek dozlardan fayda ve zarar dengesini belirleyemedi.

USPSTF ayrıca, D vitamini takviyesinin (ikisi kalsiyum takviyesini de içerir), osteoporoz veya D vitamini eksikliği olmayan 65 yaş ve üstü toplulukta yaşayan yetişkinlerde düşme riski üzerindeki etkileri üzerine yayınlanan yedi çalışmayı da gözden geçirdi. D vitamini takviyesinin, düşmelerden kaynaklanan kırıklar gibi düşme veya yaralanma sayısını azaltmadığı "orta derecede kesinlik" sonucuna varmıştır (Guirguis-Blake *et al.* 2018, U.S. Preventive Services Task Force 2018). Son zamanlarda yapılan bir başka sistematik derleme de D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin kırıklar, düşmeler veya kemik mineral yoğunluğu üzerinde yararlı etkileri olmadığını bulmuştur (Bolland *et al.* 2018, Gallagher 2018). Buna karşılık, 49.282 yaşlı yetişkinde yapılan 6 çalışmanın meta-analizi şunu buldu: Ortalama 5,9 yıl boyunca günlük D vitamini (10 veya 20 mcg [400 IU veya 800 IU] / gün) ve kalsiyum (800 veya 1.200 mg/gün) takviyesi, herhangi bir kırık riskini %6 ve kalça kırığı riskini %16 azaltmıştır. (Yao *et al.* 2019).

Tek başına D vitamini takviyesi ile ilgili 2018 boyunca yayınlanan 11 randomize, kontrollü çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizi (10-20 mcg [400-800 IU] /gün veya daha fazla, en az haftada bir veya nadiren yılda bir kez) aydan 5 yıla kadar, takviyelerin 34.243 yaşlı erişkinde kırıklardan koruma sağlamadığını bulmuştur (Yao *et al.* 2019).

2.3.3 Azınlık popülasyonlarında kemik sağlığı için D vitamini takviyeleri

Kemik mineral yoğunluğu, kemik kütlesi ve kırık riski, Beyaz Amerikalılar ve Meksikalı Amerikalılarda serum 25 (OH) D seviyeleri ile korelasyon gösterirken, Siyah Amerikalılarda değildir (Brown 2018, Aloia *et al.* 2005). Yağlanma, cilt pigmentasyonu, D vitamini bağlayıcı protein polimorfizmleri ve genetik gibi faktörler, Siyah ve Beyaz Amerikalılar arasındaki 25 (OH) D seviyelerindeki farklılıklara katkıda bulunur.

Bir klinik çalışma, serum 25 (OH) D düzeylerini 75 nmol/L'nin üzerinde tutmak için günde 60 ila 120 mcg (2.400 ila 4.800 IU) D3 vitamini takviyesi almak üzere 60 yaş ve üstü 260 Siyah kadını (ortalama yaş 68,2 yıl) randomize etmiştir (30 ng/mL) 3 yıl boyunca (Aloia *et al.* 2005). Sonuçlar, 25 (OH) D seviyeleri veya D vitamini dozu ile çalışmayı tamamlayan 184 katılımcının düşme riski arasında bir ilişki göstermedi. Siyah Amerikalılar, günlük 50 mcg (2.000 IU) veya daha fazla D vitamini alımıyla Beyaz Amerikalılara göre düşme ve kırılma riski daha yüksek olabilir (Brown 2018). Ayrıca, yaşlı Siyah Amerikalı kadınların kemik sağlığı, serum 25 (OH) D seviyelerini 50 nmol/L'nin (20 ng/mL) ötesine yükseltmekten fayda sağlamıyor gibi görünmektedir (Aloia *et al.* 2019).

2.3.4 D vitamini takviyeleri ve kas işlevi

D vitamininin kas gücü ve kas fonksiyonundaki düşüş hızı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir (Agency for Healthcare Research and Quality. 2014). Örneğin yakın tarihli bir klinik çalışma, 65 yaş ve üstü 78 zayıf ve neredeyse kırılgan yetişkini 6 ay boyunca günde 20 mcg (800 IU) D3 vitamini, 10 mcg

25 (OH) D veya plasebo almak üzere randomize etti. Gruplar, kas gücü veya performans ölçümlerinde önemli bir farklılık göstermedi (Vaes *et al.* 2018). Başka bir çalışma, toplulukta yaşayan 60 yaş ve üstü 100 erkek ve kadını randomize etti (çoğu Beyazdı) serum 25 (OH) D seviyeleri 50 nmol/L (20 ng/ml) veya daha az ila 800 IU vitamin D3 veya 1 yıl boyunca plasebo ile (Shea *et al*. 2019). 4 ay sonra serum 25 (OH) D seviyesi 70 nmol/L'den (28 ng/ml) az olan tedavi grubundaki katılımcılar ilave 800 IU/gün D3 vitamini aldı. Serum 25 (OH) D düzeylerini ortalama 80 nmol/L'den (32 ng/ml) daha fazla artırmasına rağmen, D vitamini takviyesi alt ekstremite gücünü, gücünü veya yağsız kütleyi etkilemedi.

2.3.5 D vitamini takviyeleri ve kemik sağlığı ile ilgili sonuçlar

Tüm yetişkinler, gerekirse yiyeceklerden ve takviyelerden önerilen miktarda D vitamini ve kalsiyum tüketmelidir. Yaşlı kadınlar ve erkekler, kemik sağlığını korumak ve osteoporozu önlemek veya tedavi etmek için genel bir planın parçası olarak her iki besin maddesine olan ihtiyaçları konusunda sağlık uzmanlarına danışmalıdır.

2.4 Depresyon

D vitamini çeşitli beyin süreçlerinde rol oynar ve D vitamini reseptörleri, depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen beyin bölgelerinde nöronlar ve glia üzerinde bulunur (Anglin *et al.* 2013).

Toplam 31.424 yetişkini (ortalama yaş 27,5 ile 77 arasında değişen) içeren 14 gözlemsel çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, eksik veya düşük 25 (OH) D seviyeleri ile depresyon arasında bir ilişki bulmuştur (Anglin *et al.* 2013). Bununla birlikte, klinik araştırmalar bu bulguları desteklememektedir. Örneğin, depresyon veya depresif belirtiler tanısı alan toplam 4.923 yetişkin katılımcının yer aldığı 9 çalışmanın meta-analizi, D vitamini takviyesi sonrasında semptomlarda önemli bir azalma bulamadı (Gowda *et al.* 2015). Deneylerde farklı miktarlarda D vitamini uygulanmıştır (10 mcg [400 IU] / gün ila 1.000 mcg [40.000 IU] / hafta). Ayrıca farklı çalışma sürelerine (5 gün ila 5 yıl), ortalama katılımcı yaşlarına (aralık, 22 ila 75 yıl) ve

başlangıç 25 (OH) D düzeylerine sahiptiler; ayrıca, bazı çalışmaların tümü değil, aynı anda antidepresan ilaçlar uyguladı.

Bu meta-analizden bu yana yapılan üç çalışma, D vitamini takviyesinin depresif belirtiler üzerinde hiçbir etkisi bulamadı. Bir çalışma, 2500 mcg (100.000 IU) D3 vitamini bolus dozunu takiben 500 mcg (20.000 IU) / hafta veya 4 ay boyunca plasebo almak üzere randomize edilen 206 yetişkin (ortalama yaş 52) içeriyordu (Jorde and Kubiak 2018). Çoğu katılımcı minimal veya hafif depresyona sahipti, düşük ortalama başlangıç 25 (OH) seviyesi 33,8 nmol/L (13,5 ng/mL) / idi ve antidepresan almıyordu. İkinci çalışma, klinik olarak anlamlı depresif semptomları olan, majör depresif bozukluğu olmayan, 60-80 yaş arası 155 yetişkini içeriyordu ve mevsime bağlı olarak 50 ila 70 nmol/L'den (20 ila 28 ng/mL) düşük serum 25 (OH) D seviyeleri; ayrıca antidepresan almıyorlardı (de Koning *et al.* 2019, Jorde and Grimnes 2019). Katılımcılar, 1 yıl boyunca 30 mcg (1.200 IU) / gün D3 vitamini veya bir plasebo alacak şekilde randomize edildi. Yukarıda açıklanan VITAL denemesinde, depresyon öyküsü olmayan 50 yaş ve üstü 16.657 erkek ve kadın ve artmış tekrarlayan depresyon riski olan (son 2 yıldır tıbbi olarak tedavi edilmemiş olan) 1.696 kadın 50 mcg alacak şekilde randomize edildi. (2.000 IU) / gün D3 vitamini (balık yağı ile veya olmadan) veya ortalama 5,3 yıl boyunca bir plasebo (Okereke *et al.* 2020). Gruplar, depresyon insidansı ve tekrarlayan oranlarında, klinik olarak ilgili depresif semptomlarda veya duygudurum puanlarındaki değişikliklerde önemli bir farklılık göstermedi.

Genel olarak, klinik araştırmalar, D vitamini takviyelerinin, özellikle reçeteli antidepresan almayan orta yaşlı ila yaşlı yetişkinlerde, depresif semptomları veya hafif depresyonu önlemeye veya tedavi etmeye yardımcı olduğunu bulmadı. D vitamini takviyelerinin, 25 (OH) D düzeyleri düşük veya eksik olan ve antidepresan ilaç kullanan klinik depresyon için tıbbi bakım altındaki kişilere fayda sağlayıp sağlamayacağı değerlendirilmedi.

2.5 Aşırı D Vitaminden Kaynaklanan Sağlık Riskleri

Fazla miktarda D vitamini zehirlidir. D vitamini gastrointestinal sistemde kalsiyum emilimini arttırdığı için, D vitamini toksisitesi, belirgin hiperkalsemi (toplam kalsiyum

11,1 mg/dL'den büyük, normal aralık olan 8,4 ila 10,2 mg/dL), hiperkalsiüri ve yüksek serum 25 (OH) D seviyeleri (tipik olarak 375 nmol / l'den büyük) [150 ng/mL]) ile sonuçlanır (Galior *et al.* 2018). Hiperkalsemi ise mide bulantısı, kusma, kas güçsüzlüğü, nöropsikiyatrik bozukluklar, ağrı, iştahsızlık, dehidratasyon, poliüri, aşırı susama ve böbrek taşlarına yol açabilir.

Aşırı durumlarda, D vitamini toksisitesi böbrek yetmezliğine, vücuttaki yumuşak dokuların kireçlenmesine (koroner damarlar ve kalp kapakçıkları dahil), kardiyak aritmilere ve hatta ölüme neden olur. D vitamini toksisitesi, üretim hatalarından dolayı aşırı D vitamini içeren besin takviyelerinin tüketilmesinden, uygunsuz veya aşırı miktarlarda alınmasından veya doktorlar tarafından yanlış reçete edilmesinden kaynaklanmaktadır (Galior *et al*. 2018, Vogiatzi *et al.* 2014).

Uzmanlar, aşırı güneşe maruz kalmanın D vitamini toksisitesine yol açtığına inanmıyorlar çünkü ciltteki pre-vitamin D3'ün termal aktivasyonu, D3 vitamini oluşumunu sınırlayan çeşitli D vitamini olmayan formlara yol açıyor. Bazı D3 vitamini de aktif olmayan formlara dönüştürülür (Institute of Medicine 2010). Bununla birlikte, suni UV radyasyonu sağlayan bronzlaşma yataklarının sık kullanımı, 375–500 nmol/L'nin (150–200 ng/mL) çok üzerinde 25 (OH) D seviyelerine yol açabilir (Singh and Trivedi 2014, Perez-Castrillon *et al.* 2007).

Yüksek kalsiyum alımı (gıda ve takviyelerden yaklaşık 2.100 mg/gün) ile orta miktarda D vitamini (gıda ve takviyelerden yaklaşık 19 mcg [765 IU]/gün) kombinasyonu böbrek taşı riskini 7'ye göre %17 artırmıştır. 1.000 mg/gün kalsiyum ve 10 mcg (400 IU)/gün D vitamini veya plasebo almak üzere rastgele atanan 36.282 postmenopozal kadında (Jackson *et al.* 2006). Bununla birlikte, yetişkinlerde tek başına veya kalsiyum ile D vitamini takviyesi ile ilgili daha kısa (24 haftadan 5 yıla kadar) klinik çalışmalar, daha yüksek hiperkalsemi ve hiperkalsiüri riski bulmuş, ancak böbrek taşlarında daha fazla risk bulmamıştır (Malihi *et al.* 2019, Malihi *et al.* 2016).

FNB, 2010 yılında D vitamini için UL'leri belirledi Çizelge 2.2'de (Institute of Medicine 2010). FNB, 250 mcg'nin (10.000 IU) altındaki günlük alımlarda toksisite belirti ve semptomlarının olası olmadığını kabul ederken, UL'lerden daha düşük D vitamini alımlarının bile zamanla olumsuz sağlık etkilerine sahip olabileceğini belirtti. FNB, yaklaşık 125-150 nmol/L (50-60 ng/mL) üzerindeki serum 25 (OH) D seviyelerinden

kaçınılmasını önerdi ve daha düşük serum seviyelerinin (yaklaşık 75-120 nmol/L [30-48 ng/mL]) tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında artış, bazı bölgelerde kanser riski (örn., pankreas), Kardiyovasküler olaylar ve yaşlı yetişkinler arasında birkaç düşme ve kırık risk ile ilişkili olduğunu bulmuştur.

Çizelge 2.2 D vitamini için tolere edilebilir üst alım seviyeleri (Institute of Medicine 2010)

Age	Erkek	Kadın	Gebelik	Emzirme
0-6 aylar	25 mcg (1.000 IU)	25 mcg (1.000 IU)		
7–12 aylar	38 mcg (1.500 IU)	38 mcg (1.500 IU)		
1–3 yıllar	63 mcg (2.500 IU)	63 mcg (2.500 IU)		
4–8 yıllar	75 mcg (3.000 IU)	75 mcg (3.000 IU)		
9–18 yıllar	100 mcg (4.000 IU)	100 mcg (4.000 IU)	100 mcg (4.000 IU)	100 mcg (4.000 IU)
19+ yıllar	100 mcg (4.000 IU)	100 mcg (4.000 IU)	100 mcg (4.000 IU)	100 mcg (4.000 IU)

2.6 D Vitamini Eksikliği

İnsanlar, normal alım miktarları zamanla önerilen seviyelerden daha düşük olduğunda, güneş ışığına maruz kalma sınırlı olduğunda, böbrekler 25 (OH) D'yi aktif formuna dönüştüremediğinde veya sindirim sisteminden D vitamini emilimi yetersiz olduğunda D vitamini eksikliği geliştirebilirler. D vitamini açısından düşük diyetler, süt alerjisi veya laktoz intoleransı olan kişilerde ve ovo-vejetaryen veya vegan diyeti tüketenlerde daha yaygındır (Institute of Medicine 2010).

Çocuklarda D vitamini eksikliği, kemik dokusunun düzgün şekilde mineralize olamaması ile karakterize olan ve yumuşak kemikler ve iskelet deformiteleri ile sonuçlanan bir hastalık olan raşitizm olarak kendini gösterir (Elder *et al.* 2014). Kemik deformiteleri ve ağrıya ek olarak, şiddetli raşitizm gelişememe, gelişimsel gecikme, hipokalsemik nöbetler, tetanik spazmlar, kardiyomiyopati ve dental anormalliklere neden olabilir (Munns *et al.* 2016, Uday and Hogler 2017).

D vitamini takviyesi olmaksızın uzun süreli sadece anne sütüyle beslenme bebeklerde raşitizme neden olabilir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde raşitizm en çok anne sütüyle beslenen Siyah bebekler ve çocuklar arasında yaygındır (Weisberg *et al.* 2004). Bir

Minnesota ilçesinde, 2.000 yılında başlayan on yılda 3 yaşından küçük çocuklarda raşitizm insidansı 100.000'de 24.1 idi (Thacher *et al.* 2013). Raşitizm çoğunlukla daha uzun süre anne sütüyle beslenen, düşük doğum ağırlıklı, daha hafif ve diğer çocuklardan daha kısa olan Siyah çocuklarda görüldü. Kanada'da 2.325 pediatrist tarafından görülen bebeklerde ve çocuklarda (7'den küçük) raşitizm insidansı oranı 2002–2004'te 100.000'de 2,9 idi ve hemen hemen tüm raşitizmli hastalar anne sütüyle beslenmiştir (Ward *et al.* 2007).

Sütün (iyi bir kalsiyum kaynağı) ve kahvaltılık tahıllar ve margarin gibi diğer temel besin maddelerinin 1930'larda başlayan morina karaciğeri yağı kullanımıyla birlikte D vitamini ile zenginleştirilmesi, Amerika Birleşik Devletleri'nde raşitizmi nadir hale getirdi (U.S. Department of Health and Human Services 2014, Rajakumar 2003). Bununla birlikte, özellikle Afrika, Orta Doğu ve Asya ülkelerinden gelen göçmenler arasında Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da bile raşitizm görülme sıklığı küresel olarak artmaktadır (Creo *et al.* 2017). Bu artış için olası açıklamalar, D vitamini metabolizmasındaki genetik farklılıkları, diyet tercihlerini ve daha az güneşe maruz kalmaya neden olan davranışları içerir (Munns *et al.* 2016, Uday and Hogler 2017).

Yetişkinlerde ve adölesanlarda, D vitamini eksikliği osteomalaziye yol açabilir, burada mevcut kemiğin yeniden şekillenme sürecinde eksik veya kusurlu olarak mineralize olması, kemiklerin zayıflamasına neden olur) (Uday and Hogler 2017). Osteomalazi belirti ve semptomları raşitizminkine benzerdir ve kemik deformiteleri ve ağrıyı, hipokalsemik nöbetleri, tetanik spazmları ve dental anormallikleri içerir (Munns *et al.* 2016).

D vitamini durumu taraması, bu uygulama için herhangi bir endikasyona bakılmaksızın, birinci basamak hekimleri tarafından talep edilen rutin laboratuvar kan incelemesinin daha yaygın bir parçası haline gelmektedir (LeFevre 2015, Rockwell *et al.* 2018, Taylor *et al*. 2019). D vitamini eksikliği için böyle bir taramanın iyileştirilmiş sağlık sonuçlarıyla sonuçlanıp sonuçlanmadığını inceleyen hiçbir çalışma yoktur (Agency for Healthcare Research and Quality 2014). ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), asemptomatik yetişkinlerde D vitamini eksikliği taramasının yararlarını ve zararlarını değerlendirmek için yetersiz kanıt buldu (LeFevre 2015). Hiçbir ulusal

profesyonel kuruluşun D vitamini eksikliği için nüfus taraması yapılmasını önermediğini de sözlerine ekledi.

Kas zayıflığı uzun süredir D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. İskelet kasında bir D vitamini reseptörü mevcuttur (Simpson *et al*. 1985) ve D vitamini eksikliği proksimal kas güçsüzlüğü, vücut sallanmasında artış ve artmış düşme riski ile ilişkilendirilmiştir (Bischoff-Ferrari *et al.* 2004, Visser *et al*. 2003).

Yetişkinlerde D vitamini eksikliği de iskelet mineralizasyon bozukluğuna neden olabilir. Mineralize edilmemiş osteoid, periosteal kaplama için çok az yapısal destek sağlar. Sonuç olarak, osteomalazili hastalar genellikle eklem ve kaslarında ağrı ve sızılarla birlikte izole veya global kemik rahatsızlığından şikayet ederler (Malabanan *et al*. 1998, Al-Ali and Fuleihan 2000). Bu hastalara fibromiyalji, distimi, dejeneratif eklem hastalığı, artrit, kronik yorgunluk sendromu ve diğer hastalıklar yanlış teşhis edilebilir (Holick 2007, Malabanan *et al.* 1998, Plotnikoff and Quigley 2003).

80 yıldan daha uzun bir süre önce, Amerika Birleşik Devletleri'nde daha yüksek enlemlerde yaşamanın, yaygın kanserlerden ölme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirildi (Apperly 1941). 1980'lerde ve 1990'larda, birkaç gözlem, daha yüksek enlemlerde yaşamanın kolon, prostat, meme ve diğer bazı kanserlerin gelişme ve ölme riskini artırdığını ileri sürdü (Garland *et al.* 1989, Giovannucci *et al.* 2006). Daha yüksek enlemlerde yaşamak D3 vitamini üretimini azalttığı için, D vitamini eksikliği ile kanser ölümleri arasında bir ilişki olabileceği öne sürüldü. Yaşamları boyunca en fazla güneş ışığına maruz kalan hem erkek hem de kadınların kanserden ölme olasılığı daha düşüktü (Grant 2002, Ahonen *et al.* 2000). Dolaşımdaki 25 (OH) D konsantrasyonlarını değerlendiren birkaç retrospektif ve prospektif çalışma, D vitamini eksikliğinin kanserden gelişme ve ölme riskini artırdığı kavramını desteklemektedir (Giovannucci *et al.* 2006, Garland *et al.* 2000). 25 (OH) D <50 nmol/L olan ve daha sonra 19 yıla kadar takip edilen yetişkinlerin kolorektal, meme, prostat ve diğer birçok kanser geliştirme riskinde %30-50 oranında artış olduğu öne sürülmüştür (Grant 2002, Giovannucci *et al.* 2006, Ahonen *et al.* 2000, Garland *et al.* 1985). Bir meta-analiz, D vitamini alımının 1000 IU vitamin D3 / gün'e çıkarılmasının, kolorektal ve meme kanseri riskinde %50'ye varan azalma ile ilişkili olacağını gösterdi (Garland *et al.* 2006). > 400 IU D/gün vitamini tüketen erkeklerin, pankreas ve yemek borusu ve Hodgkin olmayan lenfoma

dahil olmak üzere birkaç kanser geliştirme riski önemli ölçüde azaldı (Giovannucci *et al*. 2006). Lappe ve arkadaşları (Lappe *et al.* 2007) 4 yıl boyunca günde 1.100 IU vitamin D3 ve 1000 mg Ca alan postmenopozal kadınların kansere yakalanma riskini %60 azalttığını bildirdi.

Daha yüksek enlemlerde yaşamak, tip 1 diyabet, multipl skleroz ve hipertansiyon riskinde artış ile ilişkilidir (Stene *et al.* 2000, Ponsonby *et al*. 2002, Embry *et al.* 2000, Rostand 1979). Yaşamın ilk yılında 2.000 IU D/gün D vitamini alan ve 31 yıl takip edilen çocukların, D vitamini takviyesi almayan çocuklara kıyasla %78 oranında daha düşük tip 1 diyabet geliştirme riskine sahip oldukları bulunmuştur (Hypponen *et al.* 2001). > 400 IU D/gün vitamini alan kadınların, multipl skleroz (Munger *et al.* 2004) ve romatoid artrit (Merlino *et al.* 2004). Gelişme riskinin >%40 oranında azaldığı bulunmuştur. Bronzlaşma yatağına maruz kalan hipertansif hastalar, 25 (OH) D kan konsantrasyonlarını 3 ayda >%180 artırdı ve normotansif hale geldi (Krause *et al.* 1998). Daha yüksek enlemlerde yaşayan ve D vitamini eksikliği riski taşıyan hastalar da şizofreni geliştirmeye daha yatkındır (McGrath 2002) ve D vitamini eksikliği depresyonla ilişkilendirilmiştir (Gloth 1999). Gebelikte D vitamini eksikliği de preeklampsi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Bodnar *et al.* 2007).

Afrikalı Amerikalılar, daha şiddetli tüberküloz vakalarına yakalanma ve gelişme riski daha yüksektir. 100 yıldan uzun süredir güneş ışığına maruz kalmanın tüberküloz tedavisinde yardımcı olduğu bilinmektedir (Chan 2000). Liu ve arkadaşları (Liu *et al.* 2006), olası mekanizmanın, bir makrofajın tüberküloz ile enfekte olması durumunda, hücreyi 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25 (OH) 2D3] üretimini arttırması ve ekspresyonunu arttırması için uyardığını bildirdi. D vitamini reseptörü. Kombinasyon halinde, tüberkülozu ve diğer enfektif ajanları öldürdüğü bilinen bakteriyosidal protein cathelicidin'in gen ekspresyonunu geliştirdiler.

2.6.1 D vitamini eksikliğinin nedenleri

İnsanlar için ana D vitamini kaynağı güneş ışığına maruz kalmaktır (Holick 2006, Brot *et al.* 2001, Holick 2007). Güneş UVB radyasyonunun dünya yüzeyine geçişini azaltan herhangi bir şey veya UVB radyasyonunun cilde nüfuz etmesini engelleyen herhangi bir

şey, D3 vitamininin kutanöz sentezini etkileyecektir (Holick 2003, Chen *et al.* 2007). Melanin, UVB radyasyonunu absorbe etmede son derece etkilidir ve bu nedenle, artan cilt pigmentasyonu, D3 vitamini sentezini önemli ölçüde azaltır (Clemens *et al.* 1982). Benzer şekilde, 15 güneş korumalı/güneş korumalı bir güneş kremi, gelen UVB radyasyonunun %99'unu emer ve bu nedenle, topikal olarak doğru şekilde uygulandığında ciltteki D3 vitamini sentezini%99 oranında azaltır (Matsuoka *et al.* 1987). Çok koyu tenli Afrikalı Amerikalıların SPF'si 15'tir ve bu nedenle ciltlerinde D vitamini yapma yetenekleri%99'a kadar azalır (Chen *et al.* 2007, Clemens *et al.* 1982). Bu, süt alımının azalmasıyla birlikte, ılıman bir iklimde yaşayan çoğu Afrikalı Amerikalının neden D vitamini eksikliği yaşadığını açıklarken, ekvator yakınlarında yaşayan Afrikalılar, UVB fotonlarının daha yüksek akısı nedeniyle D3 vitamini sentezinin daha verimli olduğu açıklamalarıdır (Webb 1988, Thacher *et al.* 2006).

Güneşin dünyaya ulaştığı açı, dünya yüzeyine ulaşan UVB fotonlarının sayısı üzerinde dramatik bir etkiye sahiptir (Holick 2003, Webb *et al.* 1988). Bu nedenle kış aylarında ve sabahın erken saatlerinde ve öğleden sonraları zirve açısı arttığında, D3 vitamini sentezi çok az olur (Holick 2003, Webb *et al.* 1988). Tüm cildin örtüldüğü ve güneş ışığına maruz kalmasının engellendiği purdah uygulaması, uygulayanları D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altına sokmakta ve D vitamini eksikliğinin neden dünyanın en güneşli bölgelerinde hem çocuklarda hem de yetişkinlerde çok yaygın olduğunu açıklamaktadır. (Sedrani 1984, Fuleihan *et al.* 2001). D vitamini eksikliğinden kimse bağışık değildir. Buna Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Orta Doğu, Hindistan, Avustralya ve Asya'da yaşayan hem çocuklar hem de yetişkinler dahildir. Bu çalışmalar, çocukların ve yetişkinlerin %30-50'sinin D vitamini eksikliği riski altında olduğunu göstermektedir (Sedrani 1984, Nesby-O'Dell *et al.* 2002).

Yaşlanma, ciltteki D3 vitamininin öncüsü olan 7-dehidrokolesterolün azalmış konsantrasyonları ile ilişkilidir. 70 yaşında bir çocuk, genç bir yetişkinin sahip olduğu 7-dehidrokolesterolün ≈%25'ine sahiptir ve bu nedenle deride D3 vitamini yapma kapasitesi%75 azalmıştır (Holick *et al*. 1989). D vitamini yağda çözünebildiği için yağ hücreleri tarafından kolaylıkla alınır. Obezite, D vitamini eksikliği ile ilişkilidir ve D vitamininin büyük vücut yağ havuzu tarafından tutulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Wortsman *et al.* 2000). Nöbet önleyici ilaçlar ve glukokortikoidler ve yağ emilim bozukluğu gibi ilaçlar da eksikliğin yaygın nedenleridir (Zhou *et al.* 2006).

2.6.2 D vitamini yetersizliği riski altındaki gruplar

Tek başına doğal (zenginleştirilmemiş) gıda kaynaklarından yeterli D vitamini elde etmek zordur. Pek çok insan için, D vitamini takviyeli yiyecekler tüketmek ve kendilerini biraz güneş ışığına maruz bırakmak, sağlıklı bir D vitamini statüsü elde etmek için çok önemlidir. Bununla birlikte, bazı grupların D vitamini gereksinimlerini karşılamak için diyet takviyesine ihtiyacı olabilir. Aşağıdaki gruplar, yetersiz D vitamini statüsüne sahip olma olasılığı en yüksek olanlar arasındadır.

2.6.2.1 Anne sütüyle beslenen bebekler

Tek başına insan sütü tüketimi bebeklerin D vitamini gereksinimlerini karşılamasını sağlamaz çünkü 0,6 ila 2,0 mcg/L'den (25 ila 78 IU/L) daha az sağlar (Institute of Medicine 2010, Picciano 2001, Wagner and Greer 2008). İnsan sütünün D vitamini içeriği, annenin D vitamini durumu ile ilgilidir; Çalışmalar, en az 50 mcg (2.000 IU) D3 vitamini içeren günlük takviyeleri alan annelerin anne sütünün daha yüksek besin seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir (Wagner and Greer 2008, Dawodu and Tsang 2012).

UVB'ye maruz kalma bebeklerde D vitamini üretebilmesine rağmen, Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), ebeveynlere, 6 aydan küçük bebekleri doğrudan güneş ışığından uzak tutmalarını, onlara koruyucu giysiler ve şapkalar giydirmelerini ve güneşe maruz kalmanın kaçınılmaz olduğu durumlarda, açıkta kalan cildin küçük alanlarına güneş kremi sürmelerini tavsiye etmektedir (Davis and Dwyer 2007). AAP, doğumdan kısa bir süre sonra başlayıp sütten kesilene kadar süren ve sadece ve kısmen anne sütüyle beslenen bebekler için günde 10 mcg (400 IU)/gün D vitamini takviyesi önerir ve en az 1.000 mL/gün D vitamini takviyeli mama veya tam süt tüketir (Wagner and Greer 2008). AAP ayrıca anne sütüyle beslenmeyen ve günde 1.000 mL'den az D vitamini takviyeli formül veya süt tüketen tüm bebekler için günde 10 mcg (400 IU) D vitamini takviyesi önermektedir. NHANES 2009–2016 verilerinin bir analizi, anne sütüyle beslenen bebeklerin sadece %20,5'inin ve anne sütüyle beslenmeyen bebeklerin

%31,1'inin bu önerilen miktarlarda takviyeleri yuttuğunu bulmuştur (Simon and Ahrens 2020).

2.6.2.2 Daha yaşlı yetişkinler

Daha yaşlı yetişkinler, kısmen cildin D vitamini sentezleme kabiliyetinin yaşla birlikte azalması nedeniyle D vitamini yetersizliği geliştirme riski altındadır (Institute of Medicine 2010, Chalcraft *et al.* 2020). Ayrıca, yaşlı yetişkinlerin kapalı alanlarda gençlere göre daha fazla zaman geçirmeleri olasıdır ve yetersiz diyetle vitamin alımına sahip olabilirler (Institute of Medicine 2010).

2.6.2.3 Sınırlı güneşe maruz kalan kişiler

Eve giden bireyler; dini nedenlerle uzun elbiseler, elbiseler veya başörtüleri giyen insanlar ve güneşe maruz kalmayı sınırlayan mesleklere sahip kişiler, güneş ışığından yeterli miktarda D vitamini alma olasılığı düşük olan gruplar arasındadır (Sowah *et al.* 2017). Güneş kremi kullanımı ayrıca güneş ışığından D vitamini sentezini sınırlar. Bununla birlikte, güneş koruyucu kullanımının kapsamı ve sıklığı bilinmediğinden, güneş kreminin D vitamini sentezini azaltmada oynayabileceği rol belirsizdir (Institute of Medicine 2010).

2.6.2.4 Koyu tenli insanlar

Cildin epidermal tabakasında daha fazla miktarda pigment melanin, daha koyu cilt ile sonuçlanır ve cildin güneş ışığından D vitamini üretme kabiliyetini azaltır (Institute of Medicine 2010). Örneğin, Siyah Amerikalılar tipik olarak Beyaz Amerikalılardan daha düşük serum 25 (OH) D seviyelerine sahiptir. Ancak, koyu tenli kişilerde bu düşük seviyelerin önemli sağlık sonuçları olup olmadığı net değildir (Brown *et al.* 2018). Örneğin, Afrika kökenli Amerikalılar, Beyazlara göre daha düşük kemik kırığı ve osteoporoz oranlarına sahiptir (aşağıdaki kemik sağlığı ve osteoporoz ile ilgili bölüme bakınız).

2.6.2.5 Yağ emilimini sınırlayan koşulları olan kişiler

D vitamini yağda çözündüğünden, emilimi bağırsakların diyetteki yağı emme yeteneğine bağlıdır (Silva and Furlanetto 2018). Yağ malabsorpsiyonu, karaciğer hastalığı, kistik fibroz, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin bazı formlarını içeren tıbbi durumlarla ilişkilidir (Institute of Medicine 2010, Pappa *et al.* 2008). D vitamini eksikliği riskinin artmasına ek olarak, bu koşullara sahip kişiler, süt ürünleri (çoğu D vitamini ile güçlendirilmiş) gibi belirli yiyecekleri yemeyebilir veya bu gıdalardan sadece küçük miktarlarda yiyebilir. Diyetteki yağları emmekte güçlük çeken bireyler bu nedenle D vitamini desteğine ihtiyaç duyabilir (Pappa *et al.* 2008).

2.6.2.6 Obez veya mide baypas ameliyatı geçirmiş kişiler

Vücut kitle indeksi (BMI) 30 veya daha fazla olan bireyler, obez olmayan bireylere göre daha düşük serum 25 (OH) D seviyelerine sahiptir. Obezite, cildin D vitamini sentezleme kapasitesini etkilemez. Bununla birlikte, daha fazla miktarda subkutan yağ, daha fazla vitamini tutmaktadır (Institute of Medicine 2010). Obez insanlar, normal kilolu insanlara benzer 25 (OH) D seviyelerine ulaşmak için daha fazla D vitamini alımına ihtiyaç duyabilirler (Institute of Medicine 2010, Drincic *et al.* 2013, Ekwaru *et al.* 2014).

Gastrik bypass ameliyatı geçiren obez bireyler de D vitamini eksikliği yaşayabilir. Bu prosedürde, D vitamininin emildiği üst ince bağırsağın bir kısmı atlanır ve yağ depolarından kan dolaşımına aktarılan D vitamini, zaman içinde 25 (OH) D'yi yeterli seviyelere yükseltmeyebilir (Chakhtoura *et al.* 2017, Peterson *et al.* 2016). Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği, Obezite Derneği ve İngiliz Obezite ve Metabolik Cerrahi Derneği gibi çeşitli uzman grupları, bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası D vitamini taraması, izleme ve replasman hakkında kılavuzlar geliştirmiştir (Chakhtoura *et al.* 2017, Chakhtoura *et al.* 2016).

2.7 Obezite

Obezite, en sık görülen sağlık sorunlarından biridir ve vücutta bir bireyin sağlığını etkileyebilecek anormal veya aşırı yağ birikiminin olduğu durum olarak tanımlanabilir (WHO. Obesity 2019). Obezite ve diğer vücut ağırlığı durumunun bir ölçüsü, bir bireyin kilosunu ve boyunu kullanan bir araç olan vücut kitle indeksidir (BMI). Ağırlık, yüksekliğin karesine bölünür. BMI 30 veya daha fazla ise, kişi obez kabul edilecektir. BMI, farklı yaş gruplarından kadın ve erkek yetişkinler için genel olan, ancak çocuklar için yaşın dikkate alınması gereken bir obezite ve aşırı kilo ölçümü sağlar. Tutarsız temsili ve çeşitli bireylerdeki yağ seviyesi için uygunluğu nedeniyle, kaba bir kılavuz olarak kullanılmalıdır (WHO. Obesity 2019). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre obezitenin özellikle gelişmiş ülkelerde (yüksek gelirli ülkelerde) yüksek olduğu bilinmekle birlikte, son zamanlarda ciddi bir sorun olan orta ve düşük gelirli ülkelerde bile arttığı gözlendi. Çünkü obezite, DSÖ istatistiklerine göre yılda yaklaşık 38 milyon ölüme neden olan solunum hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanserler gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar (NCD'ler) olan birçok ciddi kronik hastalık için ana risk faktörlerinden biridir (WHO. Obesity 2019).

Küresel sağlık gözlemevi'ne (GHO) göre, 18 yaş üstü (1975-2016) yetişkinler arasında obezite prevalansına ilişkin WHO istatistiklerinden elde edilen veriler Birleşik Krallık'ta (Birleşik Krallık) %27,8 ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde (BAE) %31,7'yi temsil etmektedir) yetişkinler arasında (WHO. Obesity 2019). Ulusal Sağlık Araştırmasına göre, BAE'de yetişkin obezitesi 2019'da %27,8'dir (Suchitra Bajpai 2019). Obezite çeşitli nedenlerden kaynaklanır ve bunlardan biri, fiziksel aktivite ve beslenme düzenindeki değişiklikler nedeniyle harcanan kaloriler ile tüketilen kaloriler arasındaki dengesizliktir (WHO. Obesity and Overweight 2019).

Obezite prevalansının, genetik katkı ve diğer faktörlerin yanı sıra, özellikle yaşam tarzı alışkanlıklarındaki değişikliğe bağlı birçok faktöre bağlı olduğu bulunmuştur ve bu, belirli sağlık bakımı farkındalık faaliyetlerinin ve belirli müdahalelerin bu sorunun üstesinden gelmeye yardımcı olabileceğini ve katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Vimaleswaran and Loos 2010). Obezite, düşük kalsiyum serum seviyeleri ile, özellikle abdominal obezite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (Shahwan *et al*. 2019, Shahwan *et al*. 2019).

2.7.1 D vitamini ve obezite

Obezitenin nedenlerini belirlemek ve bu durumu etkileyebilecek faktörleri araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. D vitamininin sadece kemik sağlığını korumak için değil, aynı zamanda eksikliği ve obezite arasında bir ilişki kurması için de bir etkisi olduğu iddia ediliyor, çünkü bazı araştırmalar bu vitaminin konsantrasyonlarının obez bireylerde düşük olduğunu bulmuştur.

D vitamini eksikliği ile obezite arasında bir korelasyon gösteren bazı gözlemsel çalışmalar gibi, detaylı nedenler için net bir kanıt olmadan pozitif bir korelasyon göstermiştir (Afzal *et al.* 2014, Pereira-Santos *et al.* 2015, Earthman *et al.* 2012, Vimaleswaran *et al.* 2013).

Bir meta-analiz çalışmasının sonuçları, bu vitamin eksikliğinin katılımcıların yaşına bakılmaksızın obezite ile bağlantılı olduğunu gösterdi, yaş ile anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır ve metabolik sendrom ve hipertansiyon, aşırı kilo ve D vitamini eksikliği ile kanser gibi diğer bozuklukların artmış riskini değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır (Afzal *et al.* 2014, Pereira-Santos *et al.* 2015, Holick 2006). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışması, enlem veya ülkenin kalkınma durumu ile önemli bir ilişki olmadığını ortaya koydu, D vitamini eksikliği ile obezite arasındaki ilişkinin enlem, ülke durumu veya yaştan etkilenmediği sonucuna varılabilir, ancak vücut kitle indeksi (BMI) ile vitamin D eksikliği arasında pozitif bir ilişki gözlendi ve dahil edilen çalışma tasarımları nedeniyle altta yatan nedenleri açıklığa kavuşturmak zordu (Al-shahwan *et al.* 2018, Saneei *et al.* 2013). D vitamini durumu ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalardan, iki yönlü bir genetik temel alınarak karıştırılmayı azaltan bir yaklaşım, daha büyük bir VKİ'nin daha düşük 25 (OH) D'ye neden olduğu ve VKİ'nin azalmasının D vitamini eksikliği prevalansını azaltması beklenmektedir. Obez ve obez olmayan katılımcılara 50.000 IU D vitamini ağızdan verildiğinde veya simüle güneş ışığına maruz bırakıldığında, sonuçlar obez katılımcıların vitamin kan seviyelerini diğer katılımcılara kıyasla %50'den fazla artıramadıklarını gösterdi ve bu açıklandı bunun nedeni vücut yağının yağda çözünen vitamini tutması ve obez bireyleri daha yüksek risk altında bırakmasıdır (Buckley and Holick 2011, Zhou *et al.* 2006). Obez bireylerde gözlenen serum D3 vitamini

düzeylerinin normal kilolu bireylerden daha düşük olduğu ve 50.000 IU D2 vitamini alımından sonra kan D2 konsantrasyonlarının VKİ ile ters orantılı olduğu başka bir çalışmada da benzer sonuçlar gözlenmiştir (Wortsman *et al.* 2000).

Benzer şekilde, başka bir çalışma, obezitenin, kutanöz sentezlenen D vitamini ve diyet alımının daha düşük biyoyararlanımı ile bağlantılı olduğu sonucuna varmıştır; bu, benzer şekilde, D vitamininin yağ dokusunda sekestrasyonundan kaynaklandığı şeklinde açıklanmıştır (Holick 2007). Benzer şekilde, diğer araştırmalar obez bireylerin normal ağırlıklara göre daha düşük vitamin D3 ve 25 (OH) D3 kan konsantrasyonlarına sahip olma eğiliminde olduklarını göstermiştir (Tsiaras and Weinstock 2011, Hyldstrup *et al.* 1993).

2.7.1.1 D vitamininin obezite tedavisine entegrasyonu

Obezitede düşük D vitamini durumunun ötesindeki mekanizmanın belirlenmesi ve anlaşılması, obez bireyler için gerekli ve gerekli D vitamini replasman dozlarına karar vermede büyük önem taşımaktadır (Drincic *et al.* 2012).

Bir çalışma, D vitamini desteğini mevcut stratejilerle bütünleştirme olasılığını tartıştı ve apoptoz yoluyla adiposit ölümünün indüksiyonunun obeziteyi yönetmek için çok umut verici bir strateji olduğu öne sürüldü (Christakos *et al.* 2013, Song and Sergeev 2012).

Adipositler maksimum boyuta ulaştığında, adipoz doku kütlesindeki artış, adiposit sayısında da bir yükselmeyi içerir. Bu nedenle, kilo kaybı sadece adiposit boyutundaki bir azalmadan değil, aynı zamanda adiposit sayısından da kaynaklanabilir ve yağ dokusu kütlesinin kaybına neden olabilir. Adipositlerin apoptoz adı verilen bir süreçle uzaklaştırılması vücut yağını azaltır ve kilo kaybının uzun süreli kontrolüne katkıda bulunabilir (Christakos *et al.* 2013, Song and Sergeev 2012). D vitamininin hormonal formu olan 1,25 (OH) 2D3'ün apoptotik hücre ölümü üzerindeki etkilerine, hücresel kalsiyum Ca^{2+} üzerindeki çeşitli sinyal yolakları aracılık eder (Christakos *et al.* 2013, Song and Sergeev 2012).

Yüksek kalsiyum ve D3 vitamini alımı, yağ dokusunda kalsiyuma bağımlı apoptotik proteazların uyarılmasıyla bağlantılıdır. 1,25 (OH) 2D3 ile indüklenen hücresel

kalsiyum sinyali, yağ dokusunda apoptoza neden olabilen kalsiyuma bağımlı apoptotik efektörleri doğrudan toplayan apoptotik bir başlatıcı görevi görür. 1,25 (OH) 2D3'ün hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda (apoptotik Ca^{2+} sinyali) uzun süreli bir yükselmeye neden olduğu ve ayrıca olgun adipositlerde düşük lipid birikimi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Sergeev 2009).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Projede İhtiyaç Duyulan Materyal

1. Cobas e411, Roche Diagnostics GmbH, Almanya

Çizelge 3.1 Cobas e411 analizörü (disk sistemi)

Cobas e411 analizörü (disk sistemi)	
Seri numarası	6396-12
Parça numarası	741-0050
REF	04775279001

Cobas e 411 analizörü, immünoassay analizi için patentli bir ElectroChemiLuminescence (ECL) teknolojisi kullanan tam otomatik bir analizördür. Geniş bir uygulama yelpazesi (anemi; kemik, kardiyak ve tümör belirteçleri; kritik bakım; doğurganlık/hormonlar; anne bakımı ve bulaşıcı hastalıklar dahil) için hem nicel hem de nitel in vitro tahlil belirlemeleri için tasarlanmıştır. Analizör, bir raf veya disk numune işleme sistemi olarak mevcuttur. Cihaz bilgileri Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

2. Santrifüj, Centerion, Birleşik krallık

3. Jel tüp, Becton Dickenson, ABD

4. Turnike

5. Şırıngalar

6. Alkol

3.2 Reaktifler

Çizelge 3.2 Reaktifler

1. Ditiyotretol 1g/L
2. Sodyum Hidroksit 28g/L
3. Streptavidin kaplı mikropartiküller 0,72 mg/ml
4. Rutenyum etiketli D vitamini bağlayıcı protein 100µg/L
5. 25 hidroksivitamin D-biyotin 140µg/L

Araştırmada kullanılan çözümler çizelge 3.2'de gösterilmiştir**.**

3.3 Metot

3.3.1 Çalışma popülasyonları

Farklı bölgelerden rastgele seçilen 18-59 yaş arası 100 sağlıklı birey (50 erkek ve 50 kadın) bu çalışmaya dahil edildi. Çalışma için grubumuz tarafından bir anket tasarlandı (yaş, cinsiyet, güneş ışığına maruz kalma süreleri, güneş kremleri kullanma ve balık, et, süt ve yumurta gibi gıda alımları dahil). Bu çalışmaya katılan sağlıklı bireylerden kan örnekleri alındı.

3.3.2 Kan toplama

Damar delinme bölgesindeki cilt titizlikle hazırlandı ve %70 alkol içeren bir bakteriyel dezenfektan kullanılarak ve dezenfektanın cilt yüzeyinden buharlaşmasına izin verildi. Steril bir şırınga kullanılarak her hastadan yaklaşık (3 ml) kan alındı. Alınan kan daha sonra bir Jel tüpüne döküldü ve burada 15 dakika içinde pıhtılaşmaya bırakıldı, ardından bir seruma ayrılması için santrifüjde 15.000 R.P.M hızında dönmesine izin verildi. Bundan sonra, serum başka bir test tüpüne toplanır ve bir sonraki kullanıma kadar soğumaya bırakılır.

3.3.3 Cobas E411'in test prensibi

Aşağıdaki adımlardan oluşan rekabet ilkesi

1. inkübasyon: Numune (2µL) Dithiothretol ve Sodyum hidroksit ile inkübe edilerek, VDBP'den bağlı 25 hidroksivitamin D salınır.

2. inkübasyon: Ön işleme görmüş numunenin rutenyum etiketli D vitamini bağlayıcı protein ile inkübe edilerek, 25 hidroksivitamin D ve rutenile VDBP arasında bir kompleks oluşturulur. Spesifik bir etiketlenmemiş antikor, numunede bulunan 24,25 hidroksivitamin D'ye bağlanır ve bu D vitamini metabolitine çapraz reaktiviteyi engeller.

3. inkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller ve biotin ile işaretlenmiş 25 hidroksivitamin D ilavesinden sonra, bağlanmamış rutenillenmiş etiketli D vitamini bağlayıcı proteinler işgal edilir. Rutenillenmiş D vitamini bağlayıcı protein ve biyotinlenmiş 25 hidroksivitamin D'den oluşan bir kompleks oluşur ve biyotin ve streptavidin etkileşimi yoluyla katı faza bağlanır.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrot yüzeyi üzerinde manyetik olarak yakalandığı ölçüm hücresine aspire edilir. Bağlanmayan maddeler daha sonra ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrota bir voltaj uygulanması daha sonra bir fotoçoğaltıcı tarafından ölçülen kemilüminesan emisyonu indükler.

Sonuçlar bir kalibrasyon eğrisi ile belirlenir, 2 noktalı kalibrasyon ile özel olarak oluşturulan bir cihaz ve reaktif barkodu veya e barkodu aracılığıyla sağlanan bir ana eğridir (Peterson *et al.* 2016).

Tüpleri, barkodları dışarı bakacak şekilde numune diskine yerleştirin. BAŞLAT'a ve ardından BAŞLAT'a basın.

Bir STAT numunesi çalıştırmak için, e411 diski şu anda başka numuneleri numuneliyorsa, İşyerine dokunun, Test Seçimi, Stat (E), pozisyonu yazı ve test(ler). Tüpü uygun konuma (barkod dışarı bakacak şekilde) yerleştirin ve Kaydet'e dokunun. Ekranın sağ tarafındaki Stat modu, BAŞLAT ve BAŞLAT'a dokunun. Numunenin STAT olarak programlandığından emin olmak için ana ekrana ve Numune İzlemeye dönün.

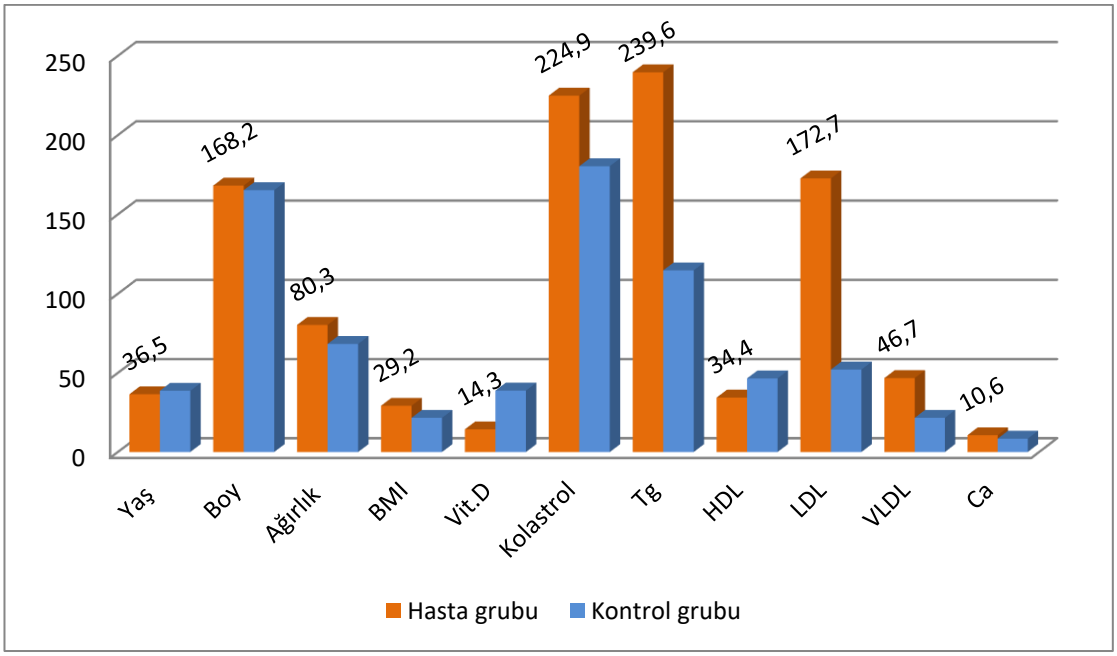
4. BULGULAR

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Iraklı hastalarda D vitamini eksikliği profilini düşündüren belirti ve semptomlarla AL-Hussain hastanesinde (Thiqar, Irak) kesitsel gözlemsel bir çalışma yapılacaktır.

100 kişilik bir gruba (50 kadın ve 50 erkek) yaşları 20-59 arasında değişen, obezdiler ve rastgele seçilmişlerdi, uygulanan bazı biyokimya testlerimizden (D vitamini, lipitler ile bazı biyokimya testleri) sonra, iki gruba ayrıldılar, ilk grup 50 kişiden (25 Hasta kadın ve 25 Sağlıklı kadın kontrol grubu olarak) ilk çalışma grupları olarak oluşuyormuştur. İkinci grup 50 kişiden (25 hasta erkek ve 25 sağlıklı erkek kontrol grubu olarak) kontrol grupları olarak oluşuyormuştur. Sonuçlar Şekil 4.1-4.2 ve çizelge 4.1'de gösterilmektedir.

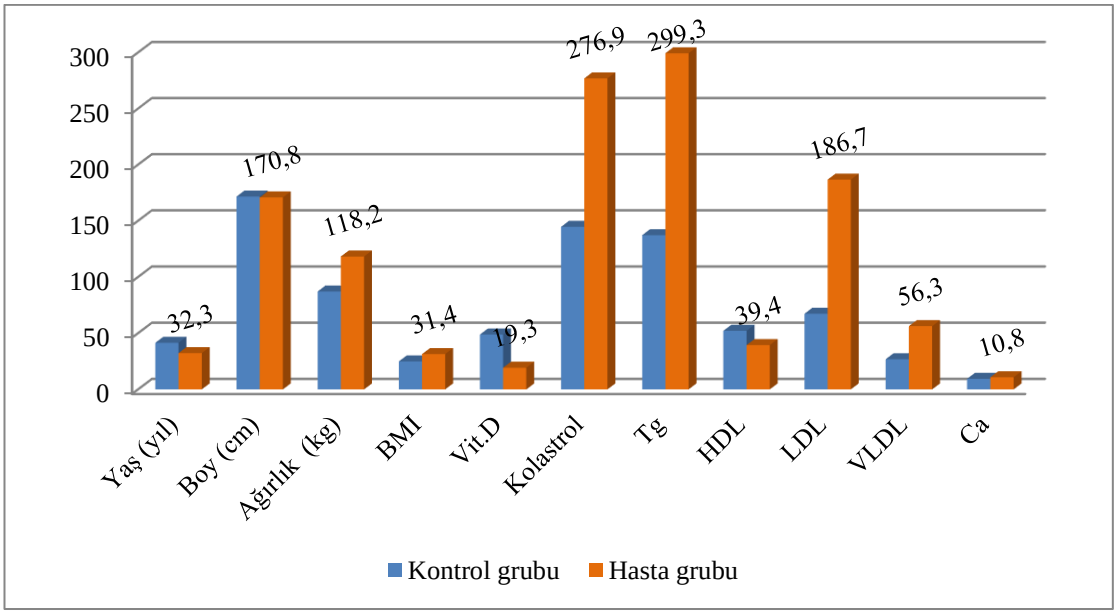
Çizelge 4.1 Kadınlarda ve erkeklerde çalışma grupların sonuçları

	Kadınlar grubu (n=50) Ortalama ± SS				**Erkekler grubu (n=50) Ortalama ± SS**		
Değişikliklar	A1 grubu (n=25)	A2 grubu (n=25)	Sig.		B1 grubu (n=25)	B2 grubu (n=25)	Sig.
Yaş (yıl)	38,7 ± 9,45	36,5 ± 8,74	0,593		41,5 ± 8.39	32,3 ± 6.83	0,004
Boy (cm)	165,3 ± 10,5	168,2 ± 9,39	0,931		171,6 ± 8,63	170,8 ± 11,6	0,849
Ağırlık (kg)	68,3 ± 4,28	80,3 ± 6,73	0,025		87,1 ± 5,38	118,2 ± 15,5	0,063
BMI	21,6 ± 3,69	29,2 ± 5,72	0,032		24,9 ± 4,66	31,4 ± 7,48	0,011
Vit.D	38,8 ± 1,62	14,3 ± 2,72	0,001		48,8 ± 5,92	19,3 ± 3,94	0,006
Kolastrol	224,9 ± 28,2	180,4 ± 34,2	0,029		276,9 ± 18,2	144,6 ± 50,4	0,032
Tg	114,7 ± 15,3	239,6 ± 29,3	0,001		137,2 ± 20,5	299,3 ± 31,6	0,002
HDL	46,5 ± 5,95	34,4 ± 7,92	0,041		52,1 ± 7,52	39,4 ± 3,82	0,056
LDL	52,1 ± 15,8	172,7 ± 39,6	0,001		67,3 ± 6,82	186,7 ± 25,4	0,001
VLDL	21,6 ± 3,61	46,7 ± 7,29	0,026		26,8 ± 4,71	56,3 ± 4,22	0,062
Ca	8,43 ± 0,53	10,6 ± 2,91	0,041		9,41 ± 0,18	10,8 ± 1,93	0,049



Şekil 4.1 D vitamini eksikliği olan kadınların sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırması

Rastgele seçilmiş olan ve yaşları 20-59 arasında ve obez olan 50 kişiye (25 kadın ve 25 Sağlıklıkadınları) yapılan test (serum 1,25-dihidroksivitamin D) ile ilgili olarak, aşırı kilolu ve (serum 1,25-dihidroksivitamin D) denekleri anketi tuttuk. İki gruba ayrıldılar, ilk grup 50 kişiden (25 Hasta kadınları ve 25 Sağlıklıkadınları) oluşuyordu, kilolarında bir artış vardı ve bu grupta eksik serum vitamin D ortaya çıktı ve sonuçlar kadınlarda BMI (29,2 ± 5,72), kadınlarda yapılan serum vitamin D testi ise 14,3 ± 2,72 ng/mL, olarak sonuç vermiş ve bu grupta serum vitamin D eksiklik olduğu tespit edilmiştir şekil 4.1'de. D vitamini, vücut kütlesi, ağırlık ve yaş ve boy dışında geçtiğimiz testlerin geri kalanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar varken, P > 0,05'te istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 4.2 D vitamini eksikliği olan erkekler sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırması

İkinci grup için de sonuçlara gelince, obezite artışı ve sağlıklı olan 50 erkekleri (25 hasta erkek ve 25 sağlıklı erkek kontrol grubu olarak) içerirken, erkekler için sonuçlara gelince serum vitamin D (19,3 ± 3,94) ng/mL ve BMI (31,4 ± 7,48) at $p > 0,05$ çıktı. Şekil 4.2'de, serum vitamin D eksikliği gösteren ile obez ile bazı biyokimya testleri deneklerin yanı sıra obez olanların ortalama yüzdesini gösteriyoruz, serum vitamin D oranı ile değer biyokimya markarları, D vitamini, vücut kütlesi, ağırlık ve yaş ve boy dışında geçtiğimiz testlerin geri kalanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar varken, $P > 0,05$'te istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

5. TARTIŞMA

Dünya çapında gözlemlenen yüksek oranlarda aşırı vücut ağırlığı ve obezite ile D vitamini yetersizliği, günümüz tıbbının birbiriyle yakından ilişkili, bir pandemiye işaret eden ve geniş hasta popülasyonlarında sağlığa zararlı etkileri olan sorunlardır. Aşırı vücut ağırlığı, yağ dokusunun birikmesine, adiposit fonksiyonunun bozulmasına, adiposit hipertrofisinin gelişmesine ve adipokin sekresyon profilinin değişmesine neden olur. Bu değişiklikler, makrofajların göçüne ve dönüşmesine ve yağ dokusu iltihabının gelişmesine neden olur.

D vitamini sentezi ve işlenmesiyle ilgili mevcut çalışma, obez hastaların obez olmayan kişilere göre daha düşük bazal 25(OH)D ve daha düşük 1,25(OH)D konsantrasyonlarına sahip olduğunu doğrulamıştır.

Bazı araştırmalar, obez bireylerin oral yoldan veya deriden kaynaklanan D vitamini ile başa çıkma yeteneklerini belirlemek için neden D vitamini eksikliğine yatkın olduklarını göstermiştir. D vitamini yağ-çözünür olduğundan ve yağ dokusunda kolayca depolandığından, obez bireylerin daha büyük vücut yağ havuzunda tutulabilir. Aynı miktarda UV-B radyasyonuna maruz kaldıktan sonra hem obez hem de obez olmayan kişilerde kan D3 vitamini konsantrasyonlarının arttığını gözlemlediler. Ayrıca, obez insanlar daha geniş bir vücut yüzey alanına sahipti ve bu nedenle obez olmayan kontrol deneklerinden daha fazla D3 vitamini üretmeleri bekleniyordu ve dah yüksek kan D3 vitamini konsantrasyonları ile sonuçlanır. Bununla birlikte, maruziyetten 24 saat sonra obezlerde kan vitamin D3 konsantrasyonlarındaki artış obez olmayan deneklere göre %57 daha azdı. Derideki D3 vitamini öncüsü 7-dehidrokolesterolün içeriği, önceki gözlemlerle tutarlı olarak, obez ve obez olmayan denekler arasında önemli ölçüde farklı değildi (MacLaughlin and Holick 1985, Need *et al.* 1993). Ayrıca, pre-vitamin D3 ve vitamin D3'e dönüşüm yüzdesi her iki grupta da benzerdi. Bu nedenle, obezite cildin D3 vitamini üretme kapasitesini etkilemedi, ancak D3 vitamininin deriden dolaşıma salınmasını değiştirmiş olabilir. D3 vitamini depoladığı bilinen deri altı yağının, deride sentezlenen D3 vitaminini obezlerde obez olmayanlara göre daha fazla sekestre etmesi mümkündür, çünkü bu işlem için daha fazla yağ mevcuttu. Aynı fenomenin D vitamini ağızdan alındığında meydana gelip gelmediğini belirlemek için, obez ve obez olmayan

deneklere oral dozda 50000 IU D2 vitamini verildi. Bazal vitamin D2 konsantrasyonları ile 25(OH)D arasında ilişki yoktu. D2 vitamininin doruk kan konsantrasyonları, obez ve obez olmayan denekler arasında önemli ölçüde farklı değildi. Bununla birlikte, BMI, doruk kan vitamin D2 konsantrasyonları ile ters orantılıydı. Bu nedenle, ağızdan sağlanan D2 vitamini biyolojik olarak daha fazla yararlanılabilirdi, Muhtemelen lenfatik sisteme emildikten ve kan dolaşımına aktarıldıktan sonra, aynı zamanda büyük vücut yağ havuzunda tutulduğu için. İnsanlar D vitamini gereksinimlerinin çoğunu gündelik güneş ışığına maruz kalmaktan elde ettikleri için, obez deneklerde kutanöz olarak sentezlenen D3 vitamininin biyoyararlanımının, >%50 azalması, biz ve diğerleri tarafından obezitenin D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu konusundaki tutarlı gözlemi açıklayabilir. Oral D vitamini, obezite ile ilişkili D vitamini eksikliğini düzeltebilmelidir, ancak çok obez hastalar için normalden daha yüksek dozlar gerekebilir.

Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler

1. D vitamini eksikliği dünya çapında bir sorun haline geliyor ve 25(OH)D araştırmalarındaki bilgi boşluklarının doldurulması kritik önem taşıyor.

2. 25(OH)D'nin vücut kompozisyonu ile ilişkisi ve obezite, özellikle obezitenin halk sağlığına yönelik artan tehdidi göz önüne alındığında, önemli bir araştırma alanıdır.

KAYNAKLAR

Afzal, S., Brøndum-Jacobsen, P., Bojesen, S.E. and Nordestgaard, B. G. 2014. Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: A Mendelian randomization study. The Lancet Diabetes and Endocrinology; 2: 298-306.

Ahonen, M. H., Tenkanen, L., Teppo, L., Hakama, M. and Tuohimaa, P. 2000. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). Cancer Causes Control, 11, 847-52.

Al-Ali, H., Fuleihan, G. E. H. 2000. Nutritional osteomalacia: substantial clinical improvement and gain in bone density post therapy. J Clin Densitom, 3, 97–101

Aloia, J. F., Rubinova, R., Fazzari, M., Islam, S., Mikhail, M. and Ragolia, L. 2019. Vitamin D and falls in older African American women: the PODA randomized clinical trial. Journal of the American Geriatrics Society, 67(5), 1043-1049.

Al-shahwan, M., Gacem, S., Shamseddin, S. and Sammour, M. 2018. Vitamin D impact on human health and its relation with several diseases. International Journal of Applied Pharmaceutics; 10(6), 60-64.

Anglin, R., Samaan, Z., Walter, S. D. and McDonald, S. D. 2013. Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry, 202, 100-107.

Apperly, F. L. 1941. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. Cancer Research, 1(3), 191-195.

Bischoff-Ferrari, H. A., Dietrich, T., Orav, E. J., Hu, F. B., Zhang, Y., Karlson, E. W. and Dawson-Hughes, B. 2004. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged≥ 60 y. The American journal of clinical nutrition, 80(3), 752-758.

Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., Holick, M. F., Powers, R. W. and Roberts, J. M. 2007. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab, 92, 3517–3522.

Bolland, M. J., Grey, A. and Avenell, A. 2018. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol, 6, 847-858.

Borel, P., Caillaud, D. and Cano, N. J. 2015. Vitamin D bioavailability: State of the art. Crit Rev Food Sci Nutr, 55, 1193-1205.

Bouillon, R. 2017. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol, 13, 466-479.

Brooks, S. P. J. and Sempos, C. T. 2017. The importance of 25-hydroxyvitamin D assay standardization and the Vitamin D Standardization Program. Journal of AOAC International, 100, 1223-1234.

Brot, C., Vestergaard, P., Kolthoff, N., Gram, J., Hermann, A. P. and Sørensen, O. H. 2001. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. British Journal of Nutrition, 86, 97-103.

Brown, L. L., Cohen, B., Tabor, D., Zappala, G., Maruvada, P. and Coates, P. M. 2018. The vitamin D paradox in Black Americans: A systems-based approach to investigating clinical practice, research, and public health–expert panel meeting report. BMC Proceedings, 12 (6), 6-17.

Buckley, R. and Holick, M. 2011. Guideline update: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. MD Conference Express, 11 (5):18-19.

Calvo, M. S., Whiting, S. J. and Barton, C. N. 2004. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. The American journal of clinical nutrition, 80 (6), 1710-1716.

Cashman, K. D., Seamans, K. M., Lucey, A. J., Stöcklin, E., Weber, P., Kiely, M. and Hill, T. R. 2012. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. The American journal of clinical nutrition, 95(6), 1350-1356.

Chakhtoura, M. T., Nakhoul, N., Akl, E. A., Mantzoros, C. S. and Fuleihan, G. 2016. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal. Metabolism, 65 (4), 586-597.

Chakhtoura, M., Rahme, M. and Fuleihan, G. 2017. Vitamin D metabolism in bariatric surgery. Endocrinology and Metabolism Clinics, 46(4), 947-982.

Chalcraft, J. R., Cardinal, L. M., Wechsler, P. J., Hollis, B. W. and Gerow, K. G. 2020. Vitamin D synthesis following a single bout of sun exposure in older and younger men and women. Nutrients, 12 (8), 2237-2246.

Chan, T. 2000. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. Calcified tissue international, 66(6), 476-478.

Chen, T. C., Chimeh, F., Lu, Z., Mathieu, J., Person, K. S., Zhang, A. and Holick, M. F. 2007. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Archives of biochemistry and biophysics, 460(2), 213-217.

Christakos, S., Hewison, M., Gardner, D., Wagner, C., Sergeev, I. and Rutten, E. 2013 Vitamin D: Beyond bone. Annals of the New York Academy of Sciences.;1287(1):45-58.

Chung, M., Balk, E. M., Brendel, M., Ip, S., Lau, J., Lee, J. and Trikalinos, T. A. 2009. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence report/technology assessment, 183, 1-42.

Clemens, T. L., Henderson, S. L., Adams, J. S., and Holick, M. F. 1982. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. The Lancet, 319 (8263), 74-76.

Creo, A. L., Thacher, T. D., Pettifor, J. M., Strand, M. A. and Fischer, P. R. 2017. Nutritional rickets around the world: an update. Paediatrics and international child health, 37(2), 84-98.

Davis, C. D. and Dwyer, J. T. 2007. The" sunshine vitamin": benefits beyond bone?, Journal-National Cancer Institute, 99(21),1563-1568.

Dawodu, A. and Tsang, R. C. 2012. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. Advances in Nutrition, 3(3), 353-361.

De Koning, E. J., Lips, P., Penninx, B.W., Elders, P.J., Heijboer, A.C. and van Schoor, N.M. 2019. Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: the D-Vitaal study, a randomized clinical trial. The American journal of clinical nutrition, 110(5), 1119-1130.

Drincic, A. T., Armas, L. A., Van Diest, E. E. and Heaney, R. P. 2012. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. Obesity, 20(7), 1444-1448.

Drincic, A., Fuller, E., Heaney, R. P., and Armas, L. A. 2013. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 98(12), 4845-4851.

Ekwaru, J. P., Zwicker, J. D., Holick, M. F., Giovannucci, E., and Veugelers, P. J. 2014. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. PLoS One, 9(11), e111265.

Elder, C. J. and Bishop, N. J. 2014. Rickets. The Lancet, 383(9929), 1665-1676.

Embry, A. F., Snowdon, L. R., and Vieth, R. 2000. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. Annals of neurology, 48(2), 271-272.

Food and Drug Administration, HHS. 2016. Food labeling: revision of the nutrition and supplement facts labels. Final rule. Federal register, 81(103), 33741-33999.

Food, U. S. 2013. Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition. A Food Labeling Guide: Guidance for Industry. Food and Drug Administration: College Park, MD, USA.

Fuleihan, GEH., Nabulsi, M., Choucair, M., Salamoun, M., Shahine, C. H., Kizirian, A., and Tannous, R. 2001. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. Pediatrics, 107(4), 53-63.

Galior, K., Grebe, S. and Singh, R. 2018. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports. Nutrients, 10(8), 953-958.

Gallagher, J. C. 2018. Vitamin D and bone density, fractures, and falls: the end of the story?. Lancet diabetes and endocrinology, 6(11), 834-835.

Garland, C. F., Garland, F. C., Gorham, E. D., Lipkin, M., Newmark, H., Mohr, S. B., and Holick, M. F. 2006. The role of vitamin D in cancer prevention. American journal of public health, 96 (2), 252-261.

Garland, C., Barrett-Connor, E., Rossof, A., Shekelle, R., Criqui, M. and Paul, O. 1985. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. The Lancet, 325(8424), 307-309.

Garland, C., Garland, F., Shaw, E., Comstock, G., Helsing, K. and Gorham, E. 1989. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. The Lancet, 334 (8673), 1176-1178.

Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E. B., Hollis, B. W., Fuchs, C. S., Stampfer, M. J. and Willett, W. C. 2006. Prospective study of predictors of vitamin D status and

cancer incidence and mortality in men. Journal of the National Cancer Institute, 98(7), 451-459.

Gloth, F. M., Alam, W. and Hollis, B. 1999. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. The journal of nutrition, health and aging, 3(1), 5-7.

Gowda, U., Mutowo, M. P., Smith, B. J., Wluka, A. E. and Renzaho, A. M. 2015. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition, 31(3), 421-429.

Graeff-Armas, L. A., Bendik, I., Kunz, I., Schoop, R., Hull, S., and Beck, M. 2020. Supplemental 25-hydroxycholecalciferol is more effective than cholecalciferol in raising serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older adults. The Journal of nutrition, 150(1), 73-81.

Grant, W. B. 2002. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. Cancer, 94(6), 1867-1875.

Guirguis-Blake, J. M., Michael, Y. L., Perdue, L. A., Coppola, E. L. and Beil, T. L. 2018. Interventions to prevent falls in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. Jama, 319(16), 1705-1716.

Hansen, D., Bazell, C., Pelizzari P. and Pyenson B. 2019. Medicare cost of osteoporotic fractures. Milliman Research Report.

Holick, M. F. 2002. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 9(1), 87-98.

Holick, M. F. 2003. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of cellular biochemistry, 88(2), 296-307.

Holick, M. F. 2006. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. The Journal of clinical investigation, 116 (8), 2062-2072.

Holick, M. F. 2007. Vitamin D deficiency. New England journal of medicine, 357(3), 266-281.

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., and Weaver, C. M. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an

Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 96(7), 1911-1930.

Holick, M. F., Matsuoka, L. Y. and Wortsman, J. 1989 Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet. 2:1104–5.

Hossein-nezhad, A. and Holick and M. F. 2013. Vitamin D for health: a global perspective. In Mayo clinic proceedings, 88 (7), 720-755.

Hyldstrup, L., Andersen, T., McNair, P., and Breum, L. 1993. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. European Journal of Endocrinology, 129(5), 393-398.

Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R. and Virtanen, S. M. 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. The Lancet, 358(9292), 1500-1503.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. 2010. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press.

Jackson, R. D., La Croix, A.Z, Gass, M., Wallace, R.B., Robbins, J., Lewis, E. C., Bassford, T., Beresford, S. A. A., Black, H. R. , Blanchette, P., Bonds, D. E., Brunner, R. L., Brzyski, R. G., Caan, B., Cauley, J. A., Chlebowski, R. T., Cummings, S. R., Granek, I., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S. L., Howard, B.L., Hsia, J., Hubbell, F. A., Johnson, K. C., Judd, H., Kotchen, J. M., Kuller, L. H., Langer, R. D., Lasser, N. L., Limacher, M. C., Ludlam, S., Manson, J. E., Margolis, K. L., McGowan, J., Ockene, J. K., O'Sullivan, M. J., Phillips, L., Prentice, R. L., Sarto, G. E., Stefanick, M. L., Horn, L. V., Wende, J. W., Whitlock, E., Anderson, G. L., Assaf, A. R. and Barad, D. 2006. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med, 354, 669-82.

Jin, J. 2018. Vitamin D and calcium supplements for preventing fractures. Jama, 319 (15), 1630-1630.

Jones, R. G., Ross, A. C, Caballero, B., Cousins, R. J., Tucker, K. L. and Ziegler T. R. 2012. Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Jorde, R. and Grimnes, G. 2019. Vitamin D: no cure for depression. The American journal of clinical nutrition, 110(5), 1043-1044.

Jorde, R. and Kubiak, J. 2018. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomised controlled trial. Journal of nutritional science, 7, 1-7

Kahwati, L. C., Weber, R. P., Pan, H., Gourlay, M., LeBlanc, E., Coker-Schwimmer, M. and Viswanathan, M. 2018. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. Jama, 319(15), 1600-1612.

Krause, R., and Bohring, M. 1998. Hopfenmu ller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet, 352, 709-10.

Lappe, J. M., Travers-Gustafson, D., Davies, K. M., Recker, R. R. and Heaney, R. P. 2007. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. The American journal of clinical nutrition, 85(6), 1586-1591.

LeBlanc, E. S., Zakher, B., Daeges, M. and Pappas, M., Chou, R. 2015. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine, 162(2), 109-122.

LeFevre, M. L. 2015. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine, 162(2), 133-140.

Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., and Modlin, R. L. 2006. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science, 311(5768), 1770-1773.

MacLaughlin, J. and Holick, M. F. 1985. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. The Journal of clinical investigation, 76(4), 1536-1538.

Malabanan, A. O., Turner, A. K., and Holick, M. F. 1998. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. Journal of Clinical Densitometry, 1(2), 201-204.

Malihi, Z., Lawes, C. M., Wu, Z., Huang, Y., Waayer, D., Toop, L. and Scragg, R. 2019. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. The American journal of clinical nutrition, 109(6), 1578-1587.

Malihi, Z., Wu, Z., Stewart, A. W., Lawes, C. M., and Scragg, R. 2016. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. The American journal of clinical nutrition, 104(4), 1039-1051.

Matsuoka, L. Y., Ide, L., Wortsman, J., Maclaughlin, J. A. and Holick, M. F. 1987. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. The journal of clinical endocrinology and metabolism, 64(6), 1165-1168.

McGrath, J., Selten, J. P. and Chant, D. 2002. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration–data from Australia and the Netherlands. Schizophrenia research, 54(3), 199-212.

Merlino, L. A., Curtis, J., Mikuls, T. R., Cerhan, J. R., Criswell, L. A. and Saag, K. G. 2004. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 50(1), 72-77.

Munger, K. L., Zhang, S. M., O'reilly, E., Hernan, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C. and Ascherio, A. 2004. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology, 62(1), 60-65.

Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D. and Högler, W. 2016. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. Hormone research in paediatrics, 85(2), 83-106.

National Institutes of Health 2018. Osteoporosis and Related Bone Diseases. https://www.bones.nih.gov/sites/bones/files/pdfs/osteopoverview-508.pdf. Erişim Tarihi: 13.02.2020

Need, A. G., Morris, H. A., Horowitz, M. and Nordin, C. 1993. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. The American journal of clinical nutrition, 58(6), 882-885.

Nesby-O'Dell, S., Scanlon, K. S., Cogswell, M. E., Gillespie, C., Hollis, B. W. and Bowman, B. A. 2002. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. The American journal of clinical nutrition, 76(1), 187-192.

Newberry, S. J., Chung, M., Shekelle, P. G., Booth, M. S., Liu, J. L., Maher, A. R., Motala, A., Cui, M., Perry, T., Shanman, R., and Ethan, M Balk 2012. Vitamin D and calcium: A systematic review of health outcomes (update). Evidence Report/Technology Assessment No. 217. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-00006-I.) AHRQ Publication No. 14-E004-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

Norman, A. W. and Henry, H. H. 2012. Vitamin D. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, Present Knowledge in Nutrition, 10th ed. Washington DC: Wiley-Blackwell.

Office of the Surgeon General. 2014. Surgeon General Call to Action to Prevent Skin Cancer: Exec Summary, Washington, DC.

Okereke, O. I., Reynolds, C. F., Mischoulon, D., Chang, G., Vyas, C. M. and Manson, J. E. 2020. Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. Jama, 324(5), 471-480.

Pappa, H. M., Bern, E., Kamin, D. and Grand, R. J. 2008. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. Current opinion in gastroenterology, 24(2), 176.

Pereira-Santos, M., Costa, A. D., Santos, C. D. S. and Santos, D. D. 2015. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obesity reviews, 16(4), 341-349.

Pérez-Castrillón, J. L., Vega, G., Abad, L., Sanz, A., Chaves, J., Hernandez, G. and Dueñas, A. 2007. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. The American journal of cardiology, 99(7), 903-905.

Peterson, L. A., Zeng, X., Caufield-Noll, C. P., Schweitzer, M. A., Magnuson, T. H., and Steele, K. E. 2016. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review. Surgery for Obesity and Related Diseases, 12(3), 693-702.

Picciano, M. F. 2001. Nutrient composition of human milk. Pediatric Clinics of North America, 48(1), 53-67.

Plotnikoff, G.A. and Quigley, J.M. 2003. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc, 78, 1463-1470.

Ponsonby, A. L., McMichael, A., and Van Der Mei, I. 2002. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology, 181, 71-78.

Quesada-Gomez, J. M., and Bouillon, R. 2018. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?. Osteoporosis International, 29(8), 1697-1711.

Rajakumar, K. 2003. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. Pediatrics, 112(2), 132-135.

Rockwell, M., Kraak, V., Hulver, M., and Epling, J. 2018. Clinical management of low vitamin D: a scoping review of physicians' practices. Nutrients, 10(4), 493.

Roseland, J. M., Phillips, K. M., Patterson, K. Y., Pehrsson, P. R., and Taylor, C. L. 2018. Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. In Vitamin D (pp. 41-77). Academic Press.

Rosen, C. J., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K. and Taylor, C. L. 2012. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 97(4), 1146-1152.

Ross, A. C., Caballero, B., Cousins, R. J., Tucker, K. L. and Ziegler, T. R. 2012. Modern nutrition in health and disease (No. Ed. 11). Lippincott Williams and Wilkins.

Rostand, S. G. 1997. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. Hypertension, 30(2), 150-156.

Saneei, P., Salehi-Abargouei, A., and Esmaillzadeh, A. 2013. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews, 14(5), 393-404.

Sedrani, S. H. 1984. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. Annals of nutrition and metabolism, 28(3), 181-185.

Sempos, C. T. and Binkley, N. 2020. 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. Public health nutrition, 23(7), 1153-1164.

Sempos, C. T., Carter, G. D. and Binkley, N. C. 2018. 25-Hydroxyvitamin D Assays: Standardization Guidelines, Problems, and Interpretation. In Vitamin D (pp. 939-957). Academic Press.

Sempos, C. T., Heijboer, A. C., Bikle, D. D., Bollerslev, J., Bouillon, R. and Binkley, N. 2018. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. British journal of clinical pharmacology, 84(10), 2194-2207.

Sergeev, I. N. 2009. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 induces Ca2+-mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. Biochemical and biophysical research communications, 384(1), 18-21.

Shahwan, M. J., Khattab, M. H. and Jairoun, A. A. 2019. Association of serum calcium level with waist circumference and other biochemical health-care predictors among patients with type 2 diabetes. Journal of pharmacy and bioallied sciences, 11(3), 292-306.

Shahwan, M., Jairoun, A. A. and Khattab, M. H. 2019. Association of serum calcium level with body mass index among type 2 diabetes patients in Palestine. Obesity Medicine, 15, 100-110.

Shea, M. K., Fielding, R. A. and Dawson-Hughes, B. 2019. The effect of vitamin D supplementation on lower-extremity power and function in older adults: a randomized controlled trial. The American journal of clinical nutrition, 109(2), 369-379.

Silva, M. C. and Furlanetto, T. W. 2018. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. Nutrition reviews, 76(1), 60-76.

Simon, A. E. and Ahrens, K. A. 2020. Adherence to vitamin D intake guidelines in the United States. Pediatrics, 145(6), 73-76.

Simpson, R. U., Thomas, G. A., and Arnold, A. J. 1985. Identification of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. Journal of biological chemistry, 260(15), 8882-8891.

Singh, P. and Trivedi, N. 2014. Tanning beds and hypervitaminosis D: a case report. Annals of internal medicine, 160(11), 810-811.

Song, Q. and Sergeev, I. N. 2012. Calcium and vitamin D in obesity. Nutrition research reviews, 25(1), 130-141.

Sowah, D., Fan, X., Dennett, L., Hagtvedt, R. and Straube, S. 2017. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. BMC public health, 17(1), 1-25.

Stene, L. C., Ulriksen, J., Magnus, P. and Joner, G. 2000. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the off spring. Diabetologia, 43(9), 1093-1098.

Suchitra Bajpai Chaudhary S 2019. UAE: Nearly 70 Per Cent Emirati Male Adults under 30 'Are Obese'. https://gulfnews.com/ uae/health/uae-nearly-70-per-centemirati-male-adults-under-30-areobese-1.651 02616. Erişim Tarihi: 03.01.2020

Taylor, C. L., Patterson, K. Y., Roseland, J. M., Wise, S. A., Merkel, J. M., Pehrsson, P. R., and Yetley, E. A. 2014. Including food 25-hydroxyvitamin D in intake estimates may reduce the discrepancy between dietary and serum measures of vitamin D status. The Journal of nutrition, 144(5), 654-659.

Taylor, C. L., Rosen, C. J. and Dwyer, J. T. 2019. Considerations in dietetic counseling for vitamin D. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 119(6), 901-905.

Thacher, T. D., Fischer, P. R., Strand, M. A. and Pettifor, J. M 2006. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. Ann Trop Paediatr; 26:1–16.

Thacher, T. M., Fischer, P. R., Tebben, P. J., Singh, R. J. and Yawn, B. P. 2013. Increasing incidence of nutritional rickets: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, Mayo Clin Proc, 88: 176-83.

Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C. P., Bucca, G., and Lanham-New, S. 2012. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. The American journal of clinical nutrition, 95(6), 1357-1364.

Tripkovic, L., Wilson, L. R., Hart, K., Johnsen, S. and Lanham-New, S. A. 2017. Daily supplementation with 15 μg vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. The American journal of clinical nutrition, 106(2), 481-490.

Tsiaras, W. G. and Weinstock, M. A. 2011. Factors influencing vitamin D status. Acta dermato-venereologica, 91(2), 115-124.

U.S. Food and Drug Administration. 2017. Food labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts labels and serving sizes of foods that can reasonably be consumed at one eating occasion; dual-column labeling; updating, modifying, and establishing certain reference amounts customarily consumed; serving size for breath mints; and technical amendments; proposed extension of compliance dates, Federal Register, 82, 45753-45766.

U.S. Food and Drug Administration. 2020. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; vitamin D2 mushroom powder. Federal Register; 85:41916-41920

U.S. Preventive Services Task Force. 2018. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults. US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA, 319, 1696-1704.

U.S. Preventive Services Task Force. 2018. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults. US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA, 319, 1592-9.

Uday, S. and Högler, W. 2017. Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: revised concepts, public health, and prevention strategies. Current osteoporosis reports, 15(4), 293-302.

US Food and Drug Administration. 2018. Vitamin D for milk and milk alternatives. https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/vitamin-d-milk-and-milk-alternatives . Erişim Tarihi: 18.12.2019

USDA. 2020. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Food Data Central. https://fdc.nal.usda.gov. Erişim Tarihi: 03.01.2020

Vaes, A. M., Tieland, M., Toussaint, N., Nilwik, R., Verdijk, L. B., and de Groot, L. C. 2018. Cholecalciferol or 25-hydroxycholecalciferol supplementation does not affect muscle strength and physical performance in prefrail and frail older adults. The Journal of nutrition, 148(5), 712-720.

Vimaleswaran, K. S. and Loos, R. J. 2010. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. Expert reviews in molecular medicine, 12, 7, 124-136.

Vimaleswaran, K. S., Berry, D. J., Lu, C., Tikkanen, E., Pilz, S. and Hyppönen, E. 2013. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS medicine, 10(2), 100-138.

Visser, M., Deeg, D. J. and Lips, P. 2003. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88(12), 5766-5772.

Vogiatzi, M. G., Jacobson-Dickman, E. and DeBoer, M. D. 2014. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 99(4), 1132-1141.

Wagner, C. L. and Greer, F. R. 2008. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics, 122(5), 1142-1152.

Ward, L. M., Gaboury, I., Ladhani, M. and Zlotkin, S. 2007. Vitamin D–deficiency rickets among children in Canada. Cmaj, 177(2), 161-166.

Webb, A. R., Kline, L. and Holick, M. F. 1988. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. The journal of clinical endocrinology and metabolism, 67(2), 373-378.

Weisberg, P., Scanlon, K. S., Li, R., and Cogswell, M. E. 2004. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. The American journal of clinical nutrition, 80(6), 1697S-1705S.

WHO. Obesity 2019. https://www.who.int/topics/obesity/en/. Erişim Tarihi: 04.09.2019

WHO. Obesity and Overweight 2019. https://www.who .int/newsroom/factsheets/detail/obesityandoverweight. Erişim Tarihi: 05.09.2019

Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z. and Holick, M. F. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. The American journal of clinical nutrition, 72(3), 690-693.

Yao, P., Bennett, D., Mafham, M., Lin, X., Chen, Z. and Clarke, R. 2019. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. JAMA network open, 2(12), e1917789-e1917789.

Yetley, E. A. 2008. Assessing the vitamin D status of the US population. The American journal of clinical nutrition, 88(2), 558-564.

Zhou, C., Assem, M., Tay, J. C., Watkins, P. B., Blumberg, B., Schuetz, E. G. and Thummel, K. E. 2006. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. The Journal of clinical investigation, 116(6), 1703-1712.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Luqman Issa Saleh KHALAF

Yabancı Dili : Arapça-İngilizce-Türkçe

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Muhammed bin Kasım (2007-2008)

Lisans : Kuzey Teknik Üniversitesi (2012-2013)

Yüksek Lisans : Çankırı Karatekın Üniversitesi (2019-2021)