

## FİZİKSEL TIP

### ENDOKRİN VE PARAKRİN ETKİLERİ İLE D VİTAMİNİ VE METABOLİTLERİ

#### ENDOCRINE AND PARACRINE EFFECTS OF VITAMIN D AND ITS METABOLITES

Ş. Burak TÖNÜK MD\*, Z. Rezan YORGANCIOĞLU MD\*

\* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. FTR Kliniği

#### ÖZET

Son yıllarda D vitamini metabolitleri hakkında yayınlanan çalışmaların sayısında artış bulunmaktadır. Endokrinolojik etkilerinin yanı sıra lokal olarak üretilen D vitamini metabolitlerinin anlaşılması güç parakrin metabolik ve immün etkileri incelenmekte ve araştırmalar eklem hastalıklarını da içermektedir. Bu derlemede D vitamini ve formlarının biyokimyasal özelliklerini ve hedef dokulara etkilerini özetleyeceğiz.

**Anahtar sözcükler:** Kalsifediol, kalsitriol, sekakalsifediol

#### SUMMARY

In recent years, there has been an increase in the number of studies published that focused on the metabolites of vitamin D. Besides the endocrinologic effects, hardly comprehended metabolic and immun effects of locally produced metabolites of vitamin D has been examined and included articular diseases. In this review, we summarized biochemical properties and effects to target tissues of vitamin D and its metabolites.

**Key words:** Kalsifediol, kalsitriol, sekakalsifediol

D vitamini vücudumuzda kalsiyum ve fosfat dengesinin düzenlenmesinde önemli role sahip olan bir hormondur. D vitamini bağırsaklardaki, kemiklerdeki, böbrek ve paratiroid bezlerdeki hedef hücrelere etkiyerek kalsiyum ve fosfatın kan konsantrasyonlarını artırır. Bunun yanı sıra son yıllarda çok sayıda organda vit D reseptör (VDR) varlığı gösterilmiş ve etkinliğinin yukarıda sayılan hücre tipleriyle sınırlı olmadığı anlaşılmıştır (1).

#### D VİTAMİNİ ve METABOLİTLERİNİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

D vitamini deride ultraviyole-B ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenen bir sekosteroiddir. D vitamini ayrıca besinlerde bulunur ve diyetle vücut gereksinimi büyük ölçüde karşılanabilir. İnsan diyetinde D vitamininin hem hayvansal formu (vit D<sub>3</sub>, kolekalsiferol), hem de bitkisel formu (vit D<sub>2</sub>, ergokalsiferol) bulunmaktadır. Her iki formun insanlardaki fizyolojik etkisi birbirine benzerdir.

D vitamini vücutta çok sayıda aktif metabolite çevrilebilen bir ön maddedir. 7-dehidrokolesterol deride U.V.-B ışınları ile Pre D<sub>3</sub>'e çevrilir. Bu dönüşümün %80'i epidermiste gerçekleşmek-

tedir. Pre D<sub>3</sub>'den ise çift yönlü bir tepkime sonucunda vit D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) sentezlenir. Daha sonra karaciğerde 25-hidroksilaz aracılığıyla hidroksillenir; 25(OH)D<sub>3</sub> (kalsifediol) oluşur. Ergokalsiferolün de metabolizmaya girdiği basamak karaciğer hidroksilasyonudur. D vitamininin adipoz dokuda depo edilen formu 25(OH)D'dir. Ancak, memelilerde depo edilen miktar çok düşüktür. Kanda dolaşan 25(OH)D (kalsifediol) fizyolojik gereksinim durumunda böbreklerde 1 µ hidroksilaz etkisiyle 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (kalsitriol)'e dönüştürülür. D vitamini sentezinde hız kısıtlayıcı basamak 1α hidroksilasyonudur. 25(OH)vitD böbreklerde gerektiğinde 24-hidroksilaz aktivitesi ile 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (sekakalsifediol)'e çevrilir. Etkileri en iyi anlaşıl-mış olan D vitamini formu kalsitrioldür.

Vitamin D ve metabolitleri vitamin D- binding protein (VDBP) adı verilen proteinlere sıkıca bağlanarak plazmada taşınırlar. Bu taşıyıcı γ-globulinin 25(OH)D ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e afinitesi diğer formlara göre daha fazladır. Sağlıklı bireylerde kalsifediolün yarılanma ömrü ortalama 23 gün iken anefrik bireylerde bu süre 42 güne kadar uzar. 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün yarılanma süresi de buna yakındır. D vitamininin kan klirensi oldukça hızlıdır. Klirensden sorumlu primer organ karaciğerdir. D vitamini-

nin fazlası kalsifediol şeklinde yağ dokusunda depolanır. Kalsitriolün yarılanma ömrü ise birkaç saatle sınırlıdır. Yeni analogların taşıyıcı proteinlere bağlanma oranı çok düşüktür ve yarı ömürleri dakikalarla ölçülebilir. Yeni D vitamini analoglarının başta hiperkalsemi olmak üzere yan etkileri kalsitriole göre daha azdır (2).

Kalsitriol paratiroid bezlerde Parathormon (PTH) sekresyonunu regüle etmektedir. Kalsitriol PTH sentezini direkt olarak inhibe ederken, PTH sekresyonu kalsitriol üretimi için major bir stimulusdur. Yüksek PTH değerlerinde böbreklerdeki  $1\alpha$ -hidroksilaz enzimi aktive olmaktadır. Düşük PTH değerlerinde ise sentez  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  yönüne kayma eğilimi göstermektedir.

D vitamini metabolitlerinin etkileri halen incelenmektedir. Bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimine kalsitriolün etkisi kalsifediolden 125-400 kat daha fazladır (3). Ama kalsifediolün kan düzeyi kalsitriolden 500-1000 kat daha yüksek olduğundan etkinin çoğunluğu kalsifediola aitmiş gibi görünmektedir (4). Böbreklerden kalsiyum ve fosfat geri emilimini ise kalsifediol daha çok uyarmaktadır. Kalsitriol kemiklerde kalsiyum ve fosfat rezorbsiyonuna neden olurken,  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün kemik formasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Görüldüğü gibi D vitamini formlarının birbirlerine zit olan etkileri söz konusu olabilmektedir.

Kalsitriolün hedef dokulardaki spesifik reseptörleri tanımlanmışken, sekakalsifediol ve kalsifediolün reseptörlerinin varlığı halen tartışmalıdır. İlginç olarak kalsitriol reseptörleri (VDR) çok çeşitli dokularda bulunmuştur (Tablo I). Sitozolik ve nükleer VDR reseptörlerine ek olarak yakın zamanda hücre zarlarında da reseptörler bulunduğu anlaşılmıştır. VDR'nin genotip nedeniyle polimorfizme sahip olduğu ve kalsitriolün etkilerine farklı genotiplerin farklı yanıtlar verdikleri gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda VDR gen polimorfizminin özellikle bağırsaklardan kalsiyum emilimini etkileyerek kemik mineral yoğunluğunun azalmasına katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir (5). VDR gen allellerinin osteoporoz tedavisinde D vitamini olan cevabı belirledikleri saptanmıştır (6). Kalsitriol tarafından uyarılan osteoblast benzeri hücreler dozla doğru orantılı olarak kemik mineral yoğunluğunu regüle ettiği varsayılan osteokalsinin sentezini arttırmaktadır. En fazla osteokalsin sentezleme yeteneği olan hücreler "bbAaTT" genotipine sahip olanlardır. D vitamini tedavisine en zayıf yanıtı veren tip ise beyaz ırkta en yaygın bulunan "BbAaTt" genotipidir (6,7). VDR gen poli-

morfizmi kemik metabolizmasının kalsitriole verdiği yanıtı belirlemektedir.

**Tablo I:** Sitozolik veya nükleer ve/veya hücre zarında VDR tespit edilmiş hücre tipleri (1)

İntestinal hücreler	Plasenta
Kas hücreleri	Fibroblastlar
Osteoblastlar	Kondrositler
Distal renal hücreler	Kolon enterositleri
Paratiroid hücreleri	Karaciğer hücreleri
Pankreas adacık hücreleri	Prostat hücreleri
Epidermal hücreler	Over hücreleri
Monositler ve makrofajlar	Keratinositler
Transforme B hücreleri	Aortik endotel hücreleri
Aktive T lenfositler	Hipofiz hücreleri
Nöronlar	Midenin endokrin hücreleri

## D VİTAMİNİ ve METABOLİTLERİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ

Kalsitriolün pankreasdan insülin, makrofaj ve T hücrelerinden sitokin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Kanser hücreleri de dahil olmak üzere osteoklast gibi çeşitli hücrelerin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu sağladığı düşünülmektedir (2,4).

Ekstrarenal ve lokal olarak sentezlenebilen kalsitriol aynı zamanda bir immünmodülatördür (8). Monositlerin makrofajlara diferansiyasyonunu sağladığı ve makrofajların hücre füzyonuna girerek kemik rezorbe edici aktivitesi bulunan multinükleer dev hücrelere dönüşümünde rolü olduğu gösterilmiştir (9,10). Makrofajlar aktive edildiklerinde  $25(\text{OH})\text{D}$ 'den  $1\alpha$  hidroksilaz yoluyla kalsitriol sentezleyebilmektedirler (11-14). Romatoid artrit (RA) sinovyal makrofajlarda ekstrarenal kalsitriol yapımının arttığı ve bu yapımın homeostatik olarak kontrol edilmediği, yani substrat bağımlı olduğu bildirilmiştir (15). RA'da sinovyal sıvı kalsitriol/kalsifediol oranı sinovyal sıvı IL-1 ve IL-2 seviyeleriyle korelidir (16). RA sinovyumunda kalsitriol sentezinin IL-1 ve IL-2 tarafından uyarıldığı düşünülmektedir. Kalsitriolün immünreguluar etkilerini IL-1 üzerinden gösterdiği saptanmıştır. IL-1'in sentezini ve etkilerini modüle edebilmektedir (17). Ortama göre kalsitriol immün cevabı artırılabilir veya inhibe edilebilir (18,19,20). Birbirine zit olan parakrin etkileri vardır. Methotrexate kullanımı RA hastalarında intrasinovyal kalsitriol sentezini düşürmektedir. Ayrıca kalsitriol endotel migrasyonunu stimüle eder, sinovyal proliferasyonu engeller (21).

D vitamini eksikliğinde infeksiyonlara karşı immün yanıtın olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (22,23). Kalsifediolün ekstrarenal metabolizması hakkında yapılan çalışmalar IFN-gama veya bakteriyel lipopolisakkaritler tarafından aktive edilen makrofajların kalsitriol sentezlediklerini göstermiştir (12,13). Kalsitriolün

riol monositlerin makrofajlara diferansiyasyonunu sağlar (24). Fagositoz sırasında lizozomal enzimlerin aktivitesini artırır (25,26). Artık düşük kan D vitamini düzeylerinin Mycobacterium tuberculosis infeksiyonu için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (27).

D vitamininin iltihabi bağırsak hastalıkları ve Multiple sclerosis üzerindeki olumlu etkileri hakkında araştırmalar halen sürmektedir (28,29). D vitamini tedavisinin hipertansif hastalarda kan basıncına olumlu etkileri bulunduğu ve diabetik hastalarda insülin salgısını artırarak kan glukozunu düşürdüğü yapılan çalışmalarda görülmüştür (30,31). Kolon, akciğer, pankreas, prostat, meme kanserleri ve myeloid lösemilerde yeni geliştirilen D vitamini analoglarının kemoterapötik ajan olarak kullanımı deneme aşamasındadır (32).

Ciddi D vitamini eksikliğinde kas metabolizması da olumsuz bir şekilde etkilenmektedir. Hayvan çalışmalarında myofibrillerin aktinomyozin içeriğinin azaldığı ortaya çıkmıştır (33). Daha önemlisi, D vitamini intrasellüler kalsiyum metabolizması için önemli bir maddedir. D vitamini eksikliğinde mitokondriyal kalsiyum miktarı ve sarkoplazmik retikulumun kalsiyum uptake'i azalmıştır (34,35). Kas güçsüzlüğünden yakın osteomalaziklerde kas enzimlerinin serum düzeyleri düşüktür (36). D vitamini eksikliğinde myokardın kontraktibilitesi azalmakta ve bu durum konjesif kalp yetmezliğini ağırlaştırmaktadır (37). Osteomalazik miyopatide yüksek doz D vitamini tedavisi kas gücünü 1-2 ay içerisinde normalize edebilmektedir (38).

D vitamini metabolitlerinin kırıkta bütünlüğü ve fonksiyonuna önemli katkıları vardır. Kültür ortamında kondrositler kalsifedioli sekakalsifediole çevirebilmekte ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün komşu kemik hücrelerinin kalsiyum alımını arttırdığı bilinmektedir (39). Fibroblastlardaki ve kondrositlerdeki 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezi kalsitriol tarafından indüklenmektedir. D vitamininin kondrosit metabolizması ve osteoartrite olan etkileri hakkında çelişkili görüşler vardır. Osteoartrit kırıktağın hipertrofik kondrositlerinin VDR sayılarını artırdığı gözlemlenmiştir (40). Bu kondrositler aşırı miktarda tip 10 kollajen sentezler. Matrix kalsifikasyonu, kollejenaz ve diğer metalloproteinazların artmış üretiminden hipertrofik kondrositlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (41,42). Öte yandan diğer bazı araştırmacılar 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve kalsitriolün düşük doku düzeylerinin in vitro ortamda metalloproteinaz aktivitesini arttırdığını, normal se-

viyelerinin ise düşürdüğünü savunmaktadırlar (43,44,45). D vitamininin matür kondrositlerde proteoglikan sentezini uyardığı saptanmıştır (46,47). Kanıtlar kalsitriolün kırıkta hastalıklarında kondrositlerin davranışını regüle edebildiğini göstermektedir.

## D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

İleri derecede D vitamini eksikliği minerilizasyon defektine neden olarak çocuklarda riketse, erişkinlerde ise osteomalaziye yol açar. Anahtar patogenetik faktör intestinal kalsiyum emiliminin azalması ve vücuttaki kalsiyum dengesinin bozulmasıdır. Yetersiz kalsiyum alımı ise sekonder hiperparatiroidizmle ve osteopeniyle sonuçlanır. 25(OH)D'nin düşük düzeyi (yüksek turnover'li) kemik kaybıyla ilişkilidir. D vitamini yetersizliğinin yaşlılarda osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğu kabul görmektedir. Düşük-normal D vitamini seviyeleri artmış kalça kırığı insidansı ve düşük kemik mineral yoğunluğu değerleriyle birliktelik gösterir (48). Osteomalazide tedavi kalsiyum suplementasyonunu da içermelidir.

Yirmibeş ülkede postmenopozal kadınlar arasında yapılan MORE çalışmasında ortalama hafif D vitamini eksikliği (s kalsifedioli <20 ng/ml) bireylerin %24.3'ünde bulunmuştur. İnsidans güneydoğu Asya'da %1, Amerika Birleşik Devletleri'nde %29.3, İtalya'da %36'dır. İleri derecede D vitamini eksikliği (s kalsifedioli <10 ng/ml) ise ortalama %4.1 oranındadır. İnsidans ABD'de %3.5, İtalya'da ise %12.5'dur (49). Yarılanma ömrü uzun olduğundan vücuttaki D vitamini durumunu kalsitriole göre kalsifedioli daha doğru bir biçimde yansıtmaktadır.

D vitamini yetersizliğinin önemli bir sebebi güneş ışığından yetersiz faydalanmadır. Güneş ışığından yoksun olan kuzey insanların D vitamininin kan düzeyleri tipik bir biçimde kışın ve ilkbaharda düşer, yazın ve sonbaharda yükselir. Kışın kan D vitamini konsantrasyonunun geçici olarak azalması kadınlarda geçici de olsa spinal kemik kaybına neden olmaktadır (50). Bununla birlikte D vitamini seviyelerinin İtalya ve Yunanistan'da Kuzey Avrupa ülkelerine göre biraz daha düşük seyretmesi (51) bize Akdeniz havzasında sentez yeteneğinin muhtemelen genetik nedenlerden ötürü sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Beyaz tenin güneş ışığını daha çok absorbe etmesi ve melanin pigmentinden zengin esmer cildin güneş ışığından daha az yararlanması konuya tam olarak açıklık getirememektedir.

Yaşlanmayla birlikte bağırsakların D vitamini absorbe etme yeteneği azalır. Böbreklerde  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi düşer, deride D vitamini sentezi azalır. Bu faktörlerden ötürü disabilite nedeniyle ikamet ettikleri binadan çıkamayan yaşlı bireylerde D vitamini eksikliği çok yaygın ve ciddi bir sorundur. Alınması gereken günlük D vitamini miktarı ve D vitamininden zengin besinler Tablo II'de gösterilmiştir.

## D VİTAMİNİ TEDAVİSİ

D vitamini tedavisi günümüzde akut ve kronik hipokalsemi durumlarında, hipoparatiroidizmde, sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde, rickets ve osteomalaziye, osteoporozda, renal osteodistrofiye, intestinal osteodistrofi tedavisinde, X-kromozomal geçişli hipofosfatemide sendromlarında, nefrotik sendrom tedavisinde, vitamin D bağımlı ricketsde uygulanmaktadır (52). Erkek osteoporozunun ve kortikosteroid osteoporozunun tedavisinde D vitamini mutlaka yer vermek gerekir.

Günümüzde piyasada mevcut bulunan D vitamini preparatları doğal D vitaminlerini (kolekalsiferol, ergokalsiferol), kalsifediolu veya kalsitriolü içerir. Sekalkalsifediol üzerindeki klinik çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca, değişik hastalıkların tedavisi için yeni  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  analogları denetlenmektedir. Calcipotriene (calcipotriol) başta psoriasis olmak üzere hiperproliferatif deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde doxercalciferol ( $1\alpha$ -hidroksivitamin  $\text{D}_2$ ) ve paricalcitol ( $19$  nor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ ) sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde uygulanmaya başlanmış, osteoporoz tedavisinde ise ED-71 deneme aşamasındadır. Kanser terapisi ve immünyüpresyon için tasarlanan yeni D vitamini analoglarının prelinik çalışmaları sürmektedir (32). Sayılan yeni analogların hiperkalsemi riski kalsitriolünkinden düşüktür.

D vitaminlerinin en önemli yan etkileri hiperkalsemi ve hiperkalsüridir. Aktif D vitamini metabolitlerinin stabilitesi ve yarı ömrü daha kısa olduğundan, yan etkileri erken ortaya çıkar ve ilacın kesilmesiyle kısa sürede kaybolur. Kalsiferol kullanımında toksisite daha uzun sürelidir. Serum kalsiyum düzeyi terapinin kesilmesine rağmen haftalarca yüksek seviyede kalabilir. Uzamış hiperkalsemi varlığında hiperparatiroidizm ekarte edilmeli, şiddetli hiperkalsemi varlığında ise kısa süreli glukokortikoid tedavisi denemelidir.

Toksisite riski dikkatli kalsiyum alımının sağlanmasıyla, bol

hidrasyon ve günlük dozun ikiye bölünmesiyle azaltılabilir. Başlangıçta 2-3 ayda bir, daha sonra ise 6 ayda bir 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve kan kalsiyum düzeyleri kontrol edilmelidir. Ürolithiasisde ve ağır böbrek yetmezliğinde çok dikkatli olunmalı, gerekirse D vitamini tedavisinden kaçınılmalıdır. Genel popülasyonda hiperkalsemi ve hiperkalsüri gelişme insidansı %5'in altındadır.

**Tablo II.** Yaş gruplarına göre günlük D vitamini gereksinimi ve çeşitli besinlerdeki D vitamini miktarı (53)

Yaş grubu	Günlük D Vitamini gereksinimi (mcg)	Besin	Çeşitli besinlerdeki D vitamini miktarı (mcg/100g)
Bebekler	10	Ringa balığı	27,0
Çocuklar	5	Yılan balığı	20,0
Adolesanlar	5	Somon balığı	16,0
Erişkinler <65 yaş	5	Morina balığı	1,3
Erişkinler >65 yaş	10	Tereyağ	1,3
		Yumurta	3,0

## KAYNAKLAR

1. Norman AW. Receptors for  $1\alpha$   $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ : Past, present and future. J Bone Miner Res 1998; 13: 1360-69.
2. Bikle DD. Agents that affect bone mineral homeostasis. In Katzung BG (ed); Basic and Clinical Pharmacology, 8th edition. Mc Graw Hill Co 2001; 42: 735-752.
3. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, Healy JC & Deluca HF. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 406-411.
4. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br J Nutrition 2003; 89: 552-572.
5. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3651-3657.
6. Matsuyama T, Ishii S, Tokita A, et al. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. Lancet 1995; 345:1283-39.
7. Ohtera K, Ishii S, Matsuyama T. Influence of the vitamin D receptor alleles on human osteoblast like cells. J Bone Joint Surg (Br.) 2001; 83-B:134-138.
8. Inaba M, Nishizawa Y, Song K, Tahishata H, Okuno S, Miki T, Morii H. Partial protection of calcitriol against the de-

- velopment of Diabetes induced by multiple low dose streptozotocin injection in CD-1 mice. *Metabolism* 1992; 41: 631-635.
9. Abe E, Miyaura C, Tanaka H, et al. Calcitriol promotes fusion of mouse alveolar macrophages both by direct mechanisms and by spleen cell mediated indirect mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:5583-7.
  10. Bar-Shavit Z, Teitelbaum SL, Reitsma P, et al. Induction of monocytic differentiation and bone resorption by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 5907-11.
  11. Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, Norman AW. Interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127:596-603.
  12. Reichel H, Koeffler P, Bishop JE, Norman AW. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> metabolism by lipopolysaccharide-stimulates normal human macrophages. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1-9.
  13. Hayes ME, O'Donoghue DJO, Ballardie FW, Mawer EB. Peritonitis induces the synthesis of calcitriol in macrophages from CAPD patients. *FEBS Lett* 1987; 220: 307-10.
  14. Hayes ME, Bayley D, Still P, Palit J, Denton J, Freemont AJ, Cooper RG, Mawver EB. Inhibition by prostaglandin E1 and E2 of calcitriol synthesis by synovial fluid macrophages from arthritic joints. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 220-226.
  15. Fairney A, Straffen AM, May C, Seifert MH. Vitamin D metabolites in synovial fluid. *Ann Rheum Dis* 1987;46: 370-374
  16. Inaba M, Yukioka K, Furumitsu Y, Murano M, Goto H, Nishizawa Y, Morii H. Positive correlation between levels of IL-1 or IL-2 and 1, 25(OH)<sub>2</sub> D/25(OH)D ratio in synovial fluid of patients with Rheumatoid arthritis. *Life Sci* 1997; 61:10: 977-85.
  17. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38, 151-160.
  18. Sandlers S, Buschard K, Bendtzen K. Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and the analogues MC 903 and KH 1060 on IL-1 beta induced inhibition of rat pancreatic islet beta-cell function in vitro. *Immunol Lett* 1994; 41; 73-77.
  19. Riancho JA, Zarrabeita MT, De Fransisco AL, Amado JA, Napal J, Arias M, Macias J. Vitamin D therapy modulates cytokine secretion in patients with renal failure. *Nephron* 1993; 5: 364-368.
  20. Lacey DI, Erdmann JM, Tan HL. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> increases type 1 interleukin -1 receptor expression in a murine T cell line. *J Cell Biochem* 1993; 52:159-170.
  21. Hunter WL, Arsenault AL, Hodsmen AB. Rearrangement of the metaphyseal vasculature of the rat growth plate in rickets and rachitic reversal:a model of vascular arrest and angiogenesis renewed. *Anat Res* 1991; 229: 453-461.
  22. Kankova M, Luini W, Pedrazzoni M, Riganti F, Sironi M, Bottazi B, Mantovani A, Vecchi A. Impairment of cytokine production in mice fed a vitamin D<sub>3</sub> deficient diet. *Immunology* 1991; 73: 466-471.
  23. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EAF. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.
  24. Provvedini DM, Deftos LJ, Manolagas SL. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promotes in vitro morphologic and enzymatic changes in normal human monocytes consistent with their differentiation into macrophages. *Bone* 1986; 7: 23-28.
  25. Boltz-Nitulescu G, Willheim M, Spittler A, Leutmezer F, Tempfer C, Winkler S. Modulation of Ig A, Ig E and Ig G Fc receptor expression on human mononuclear phagocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and cytokines. *J Leu Biol* 1995; 58:256-262.
  26. Cohen MS, Mesler DE, Snipes RG, Gray TK. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> activates secretion of hydrogen peroxide by human monocytes. *J Immunol* 1986; 136:1049-1053.
  27. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tis Int* 2000; 66:476-478.
- 
-

28. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. Calcitriol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutrition* 2000; 130: 2648-2652.
29. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Medical Hypotheses* 1986; 21: 193-200.
30. Lind L, Lithell H, Skarfors E, Wide L, Ljunghalls S. Reduction of blood pressure by treatment with alpha-calcidol. A double blind, placebo controlled study in subjects with impaired glucose tolerance. *Acta Med Scand* 1988; 222: 423-27.
31. Türk S, Yeksan M, Tamer N, Gürbilek M, Erdoğan Y, Erkul I. Effect of 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> treatment on glucose intolerance in uremia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1992; 7: 1207-1212.
32. Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J Kid Dis* 2001; 38: 5: 3-19.
33. Stroder J, Aresmeyer E. Der Actomyosin Gehalt der skelettmuskulatur bei experimenteller Rachitis. *Klinische Wochenschrift* 1965; 43: 1201-1202.
34. Pleasure D, Wyszynski B, Summer A, Schotland D, Feldman B, Nugent N, Hitz K, Goodman X. Skeletal muscle calcium metabolism and contraction force in vitamin D deficient chicks. *J Clin Invest* 1979; 64: 1157-1167.
35. Curry OB, Bastein JF, Francis MJD, Smith R. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D deficient rabbits. *Nature* 1983; 249: 83-84.
36. Ritz E, Boland R, Kreusser W. Effects of vitamin D and parathyroid hormone on muscle; potential role in uremic myopathy. *Am J Clin Nutr* 1980; 1522-1529.
37. Zitzemann A, Schulze Scheithoff S, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiology* 2003; 43: 105-112.
38. Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med* 1997; 167: 435-439.
39. Garabedian M, Lieberherr M, N'Guyen TM, Corvol MT, Bailly Du Bois M, Balsan S. The in vitro production and activity of 24,25-dihydroxycholecalciferol in cartilage and calvarium. *Clin Orthop* 1978; 135: 241-8.
40. Bhalla AK, Wojno WC, Goldring MB. Human articular chondrocytes acquire calcitriol receptors. *Biochem Biophys Acta* 1987; 931: 26-32.
41. Poole RA. Imbalances of anabolism and catabolism of cartilage matrix components in osteoarthritis. *Am Acad Orthop Surg* 1995; 247-260.
42. Tetlow LC, Wolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis and Cartilage* 2001; 9: 423-431.
43. Dean DD, Schwartz Z, Schmitz JP, Muniz OE, Lu Y, Calderon F, et al. Vitamin D regulation of metalloproteinase activity in matrix vesicles. *Connect Tissue Res* 1996; 35: 331-6.
44. Schmitz JP, Schwartz Z, Sylvia VL, Dean DD, Calderon F, Boyan BD. Vitamin D<sub>3</sub> regulation of stromelysin-1 (MMP-3) in chondrocyte cultures is mediated through protein kinase C. *J Cell Physiol* 1996; 168: 570-9.
45. Boyan BD, Schwartz Z, Park-Synder S, Dean DD, Yang F, Twardzik D, et al. Latent transforming growth factor-β is produced by chondrocytes and activated extracellular matrix vesicles upon exposure 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *J Biol Chem* 1994; 269: 28374-81.
46. Corvol MT, Dumontier MF, Tsgaris L, Lang F, Bourignon J. Cartilage and vitamin D in vitro. *Ann Endocrinol (Paris)* 1981; 42: 482-487.
47. Gerstenfeld LC, Kelly CM, Von Deck M, Lim JB. Effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on induction of chondrocyte maturation in culture: extracellular matrix gene expression and morphology. *Endocrinology* 1990; 126: 1599-1609.
48. Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical

- vitamin D deficiency and Hypogonadism. Med J Australia. 1998; 169:138-141.
49. Lips P. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1212.
50. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. Ann Int Med 1991; 115: 505-512.
51. Van der Wielen RPJ, Lowik MRH, van den Berg, de Groot LC, Haller J et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 1995; 346: 207-210.
52. Kanis JA. Disorders of calcium metabolism. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds); Oxford Textbook of Medicine, Oxford University Press, New York 1996; vol 2: 1622-1639.
53. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. (1994) Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwerttabellen. Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

**YAZIŞMA ADRESİ**

Dr. Z. Rezan YORGANCIOĞLU  
SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
FTR 1 Kliniği  
Altındağ / ANKARA