

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

28.

BÖLÜM

Kübra ÇELEĞEN¹

GİRİŞ

D vitamini; yağda eriyen bir vitamin ve endojen olarak da sentezlenebilen bir prohormondur. Temelde bilinen etkisi kalsiyum, fosfor dengesi ve kemik homeostazi üzerinedir. Vitamin D eksikliğinde rikets/ostomalazi tablosu ortaya çıkar. Son yıllarda yapılan araştırmalar vitamin D yetersizliğinin kemik dışında kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, kanser, alerji ve astım, metabolik sendrom, depresyon, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok hastalıkla da ilişki içinde olduğunu göstermektedir ⁽¹⁾.

Bu bölümde, sıklıkla görülen D vitamini ile ilişkili bozukluk olan nutrisyonel rikets ve osteomalazi, D vitamini sentezinin genetik ve işlevsel bozuklukları ve D vitamini intoksikasyonu anlatılacaktır.

VİTAMİN D METABOLİZMASI VE FONKSİYONU

D vitamini (kalsiferol); dört halkalı kolesterol yapısına sahip, yağda eriyen bir vitamin ve endojen olarak da sentezlenebilen bir hormon öncülüdür. Dolaşımdaki D vitamini önemli kısmı, 25 hidroksivitamin D (25(OH) D) olarak bulunur. 25(OH) D'nin kemik ve barsak üzerine az miktarda etkisi vardır. Asıl aktif olan vitamin D formu 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D)'dir. 1,25(OH)₂D, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler ^(2,3).

Vitamin D'nin 2 formu bulunmaktadır. Bunlar; bitkisel gıdalarda bulunan, besinlerin vitamin D ile güçlendirilmesinde kullanılan vitamin D2 (ergokalsiferol) ve ciltte ultraviyole ışınlarının etkisi ile sentezlenen, ayrıca balık, yumurta sarısı, karaciğer gibi hayvansal gıdalarda bulunan vitamin D3 (kolekalsiferol) formlarıdır. D2 ve D3 formu biyolojik olarak inaktiftir. Vitamin D2 ve D3, Şekil 1'de tariflendiği gibi karaciğerde 25-hidroksilaz etkisi ile vücutta D vitamini en çok bulunan

¹ Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, kubractf@hotmail.com
ORCID iD: 0000-0003-2178-2788

sonrası altı ay daha devam etmek üzere toplam 12 ay süre ile günlük tek doz olarak 1200 IU (9 damla) D vitamini uygulanmaktadır ⁽⁵³⁾.

Vitamin D Fazlalığı ve İntoksikasyonu

D vitaminin fazlalığı ve intoksikasyonu, vitamin D ya da metabolitlerinden birinin artmış alımı sonucu oluşur. 25(OH) D düzeyi 200-1500 nmol/L'ye kadar yükselebilir, ancak 1,25(OH)₂D genellikle normaldir. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte; fazla miktardaki serum 25(OH) D, vitamin D bağlayıcı globüline bağlanmak için 1,25(OH)₂D ile yarışır. Böylece biyoyararlanımı yüksek 1,25(OH)₂D serbest kalır. Ayrıca 25(OH) D'nin barsak ve kemikte lokal 1-alfa hidroksilaz ile aktivasyonu hiperkalsemiye katkı sağlıyor olabilir ^(11,52).

Hastalarda hiperkalsemiye bağlı semptomlar; susama, poliüri, polidipsi, baş ağrısı, dehidratasyon ve konfüzyon görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde hiperkalsemi, hiperkalsiüri normal/artmış serum fosfor düzeyleri, bozulmuş renal fonksiyonlar, artmış 25(OH) D düzeyi, normal sınırlarda 1,25(OH)₂D ve baskılanmış paratiroid hormon düzeyleri bulunur ⁽¹¹⁾.

Hiperkalsemi tedavisinde birinci basamak tedavi intravenöz sıvı ile hidrasyondur. Steroid tedavisi 1,25(OH)₂D oluşumunu azaltmak için verilebilir. 25(OH) D'nin yarılanma ömrü uzun olduğundan serum düzeyinin normale dönmesi uzun sürebilir ^(11,53).

SONUÇ

Nutrisyonel kaynaklı vitamin D eksikliği ülkemizde Sağlık Bakanlığının vitamin D destek programları ile ciddi oranda azalmıştır. İnfant dönemi sonrası yeterli kalsiyum ve vitamin D'nin diyetle alımının sağlanamaması durumunda rikets görülebilmektedir. Vitamin D düzeyinin rutin taramada ölçümü önerilmekle birlikte rikets bulguları olan ve rikets açısından riskli grupta bulunan hastalarda vitamin D ölçümü yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clinic proceedings. 2011;86(1):50-60.
2. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. Critical reviews in eukaryotic gene expression. 1992;2(1):65-109.
3. Ferrier, D.R. (2017). Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry. (7th edition). Philadelphia: Wolters Kluwer.
4. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA, Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? Pediatrics. 2009;124(5):1404-1410.
5. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. Pediatrics. 2009;123(3):797-803.

6. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008;162(6):505-512.
7. Dijkstra SH, van Beek A, Janssen JW, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(9):750-753.
8. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346(8969):207-10.
9. Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1212-1221.
10. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24(4):693-701.
11. Lips P, van Schoor NM. 2013. Vitamin D-Related Disorders. In: Clifford J Rosan (eds.) *Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (8th ed.,pp 613-620) Massachusetts: John Wiley & Sons
12. Alpdemir M, Alpdemir MF (2019) Vitamin D deficiency status in Turkey: a meta-analysis. *Int J Med Biochem* 2(3):118-131.
13. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(3):372-376.
14. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(2):273.
15. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clinical pediatrics*. 2007;46(1):42-44.
16. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal network : NN*. 2001;20(5):7-11.
17. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
18. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN*. 2005;34(3):367-372.
19. Section on B. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-841.
20. Greer FR, Krebs NF, American Academy of Pediatrics Committee on N. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006;117(2):578-585.
21. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *The American journal of medicine*. 2004;116(9):634-639.
22. Bowman SA. Beverage choices of young females: changes and impact on nutrient intakes. *Journal of the American Dietetic Association*. 2002;102(9):1234-1239.
23. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124(3):e371-379.
24. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):690-693.
25. Lehmann B, Rudolph T, Pietzsch J, et al. Conversion of vitamin D₃ to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in human skin equivalents. *Experimental dermatology*. 2000;9(2):97-103.
26. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *Bmj*. 2010;340:b5664.
27. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):4-8.
28. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(12):1457-1459.
29. Pitt MJ. Rickets and osteomalacia are still around. *Radiologic clinics of North America*. 1991;29(1):97-118.

30. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(2):394-415.
31. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003;362(9393):1389-400.
32. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. 2009;19(2):73-78.
33. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008;23(11):1859-1863.
34. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-1930.
35. Ozkan B. Nutritional rickets. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(4):137-143.
36. Chapman T, Sugar N, Done S, et al. Fractures in infants and toddlers with rickets. *Pediatric radiology*. 2010;40(7):1184-1189.
37. Fraser D, Kooh SW, Kind HP, et al. Pathogenesis of hereditary vitamin-D-dependent rickets. An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D. *The New England journal of medicine*. 1973;289(16):817-822.
38. Glorieux FH. Calcitriol treatment in vitamin D-dependent and vitamin D-resistant rickets. *Metabolism: clinical and experimental*. 1990;39(4 Suppl 1):10-12.
39. Malloy PJ, Hochberg Z, Tiosano D, Pike JW, Hughes MR, Feldman D. The molecular basis of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D3 resistant rickets in seven related families. *The Journal of clinical investigation*. 1990;86(6):2071-2079.
40. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22(11):1668-1671.
41. Balsan S, Garabedian M, Larchet M, et al. Long-term nocturnal calcium infusions can cure rickets and promote normal mineralization in hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *The Journal of clinical investigation*. 1986;77(5):1661-1667.
42. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *The New England journal of medicine*. 1999;341(8):563-568.
43. Mondal K, Seth A, Marwaha RK, et al. A Randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. *Journal of tropical pediatrics*. 2014;60(3):203-210.
44. Cesur Y, Caksen H, Gundem A, et al. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2003;16(8):1105-1109.
45. Mittal H, Rai S, Shah D, et al. 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian pediatrics*. 2014;51(4):265-272.
46. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):53-58.
47. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *Jama*. 2013;309(17):1785-1792.
48. Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, et al. Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2000;42(3):280-284.
49. Akpede GO, Omotara BA, Ambe JP. Rickets and deprivation: a Nigerian study. *The journal of the Royal Society for the Promotion of Health*. 1999;119(4):216-222.

50. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(3 Suppl):638S-45S.
51. Council on Environmental H, Section on D, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(3):588-597.
52. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszkiwicz J, Pludowski P, et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:550.
53. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *The New England journal of medicine*. 2001;345(1):66-67.