



# Vitamin D ve Anestezi

## Vitamin D and Anaesthesia

Ebru Biricik, Yasemin Güneş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Vitamin D; vücutta sadece kalsiyum, fosfor metabolizmasını değil aynı zamanda birçok organ sistemini etkileyen bir vitamindir ve son yıllarda özellikle immün sistem üzerine etkilerinden dolayı daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Vitamin D eksikliği ise hala yaygın olarak toplumda gözlenebilen bir klinik durumdur. Dolayısıyla da anestezi uygulamalarında sıklıkla vitamin D eksikliği olan hasta ile karşılaşılabilir. Eksikliğinde yoğun bakımda kalış sürelerinin uzaması, mortalite ve morbiditenin artmasının yanı sıra kronik hastalıklarla sıklıkla birlikte olabilmesi vitamin D eksikliğinin önemini bir kat daha artırmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar vitamin D eksikliğinin kötü cerrahi prognozla ilgisinin olup olmadığının sorgulanmasına neden olmuştur. Biz de vitamin D eksikliğini ve buna bağlı ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçları anestezi uzmanları açısından değerlendirdik.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D, anestezi, yoğun bakım, ağrı

Vitamin D is a vitamin not only associated with calcium-phosphorus metabolism but also affects many organ systems. Because of its effect on the immune system in recent years, it has attracted much attention. Vitamin D deficiency is a clinical condition that can be widely observed in the society. Thus, patients with vitamin D deficiency are often seen in anaesthesia practice. In the absence of vitamin D, prolongation of intensive care unit stay, increase in mortality and morbidity and also association of chronic diseases further increase the importance of vitamin D deficiency. The results obtained from studies have led to the question of whether poor surgical outcome is associated with vitamin D deficiency. We assessed the vitamin D deficiency and its negative consequences for the anaesthesiologist.

**Keywords:** Vitamin D, anaesthesia, intensive care, pain

## Giriş

Günümüzde Vitamin D eksikliği sıkça sorgulanan bir durum haline gelmiştir ve pratikte karşılaşma olasılığımız da gün geçtikçe artmaktadır. Anestezistler olarak preoperatif değerlendirme, anestezi uygulamaları, yoğun bakım üniteleri ve ağrı tedavisi gibi pek çok dönemde vitamin D eksikliği ile karşılaşabilmekteyiz. Vitamin D mineral dengesinden sorumlu bir bileşiktir. Emilim ve metabolizmalarını etkileyerek serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu düzenler (1). Vitamin D eksikliğinin çocuklarda raşitizm, erişkinlerde ise osteoporoz ve osteomalazi ile sonuçlanabileceği bilinmektedir (2). Ancak son yıllarda vitamin D reseptörlerinin vücut dokularının ve hücrelerinin çoğunda bulunduğu keşfedilmesi ile vitamin D'nin diğer fonksiyonları da tartışılmaya başlanmıştır.

## Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği genel popülasyonda %30-%50 sıklıkla görülmektedir (3). Dünya üzerinde yaklaşık bir milyon insanın vitamin D eksikliği veya yetersizliği ile karşı karşıya olduğu düşünülmektedir (4). Amerika'da 4495 gönüllü ile yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği %41,6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada %82,1 ile en yüksek oran siyahi ırkta gözlenmiştir. Bunu %69,2 ile latin ırk takip etmektedir (5). Ülkemizde de hastaneye başvuran 18-69 yaş arası 513 hastanın %51,8'inde vitamin D eksikliği, %20,7'sinde vitamin D yetersizliği saptanmıştır (6). İzlanda ve Wisconsin'de anestezi kliniğinde çalışanlarda kış sonunda yapılan bir çalışmada ortalama serum 25-OH D düzeyleri %4,7 ve %4,0'ünde 25 nmol l<sup>-1</sup>'in altında, %34,9 ve %25'inde 50 nmol l<sup>-1</sup>'in altında saptanmıştır. Katılımcıların %56,6 ve %61,3'ünde ise vitamin D seviyesi 75 nmol l<sup>-1</sup>'in altında bulunmuştur (7).

Vitamin D düzeyleri 20 ng mL<sup>-1</sup>'in altında ise eksiklik, 20-30 ng mL<sup>-1</sup> arası ise yetersizlik, 40-50 ng mL<sup>-1</sup> arası optimal, 150 ng mL<sup>-1</sup> üstü ise toksik kabul edilmektedir. Optimal serum vitamin D konsantrasyonu 30 ng mL<sup>-1</sup> olarak gösterilmektedir (8, 9).

### Vitamin D Hakkında Genel Bilgi

Vitamin D hem endojen olarak sentezlenebilmekte hem de diyetle alınabilmektedir. D vitamini kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) ve ergokalsiferol (Vitamin D<sub>2</sub>) olmak üzere iki formdan oluşmaktadır. Vücuttaki vitamin D'nin çoğunluğu Vit D<sub>3</sub>'tür. Vit D<sub>2</sub> bitki ve mayalarda üretilmektedir. Transport proteinlerine bağlanma ve metabolizmada farklı olmasına rağmen biyolojik aktivite açısından vitamin D<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub>'den elde edilen aktive vitamin D benzer görünmektedir (10). Endojen olarak epidermiste keratinositlerde bulunan D vitamini prekürsörü 7 dehidrokolesterol, ultraviyole B (UVB) ile aktive olarak previtamin D<sub>3</sub>'ü oluşturur. Previtamin D<sub>3</sub>, karaciğere D vitamini bağlayıcı protein ile taşınarak burada 25-dehidroksi vitamin D'ye hidroksillenir. Bu form da kan ile böbreğe taşınarak burada 1 $\alpha$ hidroksilaz ile aktif form olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye hidroksillenir. Bu aktif hormon D vitamini bağlayıcı protein ile hedef dokulara ulaşarak fonksiyonlarını yerine getirir (11). 1,25(OH)<sub>2</sub>D böbrekte renin, pankreasta insülin üretimi, lenfositlerden sitokin salınımı, makrofajlarda katelisin üretimi ve kardiyomiyosit ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu gibi yaklaşık 200 geni düzenler (4, 12). 1 $\alpha$  hidroksilazın temelde proksimal renal tübüllerde bulunmasına rağmen keratinositler, makrofajlar ve enterositlerde de bulunabilir. 25-OH D ve 1,25-(OH)<sub>2</sub>D'nin her ikisi de 24 hidroksilaz ile inaktive edilir. D vitamini safra ve idrarla atılır. Vitamin D metabolitleri ise renal tübüllerden geri emilir. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D temelde duodenumdan kalsiyum (Ca), ileumdan fosfor emilimini artırır. D vitamini olmadığında kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilmektedir (13). Vitamin D varlığında kalsiyum emilimi %30-40'a, fosforun emilimi %80'e çıkmaktadır (4). 1,25-(OH)<sub>2</sub>D aynı zamanda kemik rezorpsiyonunu artırır, parathormon sentez ve salınımını azaltır, insülin yapımını artırır, renin sentezini azaltır ve miyokard kontraktilesini artırır.

### D Vitamini Eksikliği ve Eşlik Edebileceği Hastalıklar

#### İskelet kas sistem hastalıkları

Çocuklarda D vitamini eksikliğinin büyüme geriliği ve raşitizme neden olabileceğini artık kesin olarak bilmekteyiz. Erişkinlerde ise osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıklarında artışla sonuçlanmaktadır (14-16). Multipl sklerozlu (MS) pek çok hastada vitamin D eksikliği veya yetersizliği vardır. Ayrıca serum 25(OH)D düzeyinin MS akut alevlenme döneminde remisyon döneminden daha düşük olduğu da gösterilmiştir. Hastalığın şiddeti arttıkça serum 25(OH)D düzeyinin ters olarak azaldığı da bilinmektedir (17-21).

#### Kardiyovasküler hastalıklar

Vitamin D eksikliği hipertansiyon, diyabet, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği ve kronik vasküler inflamasyon için predispozan bir faktördür (4, 22). Vitamin D eksikliği ile pulmoner, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser arasında artan bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (22-25). Aynı zamanda vitamin D takviyesinin bu hastalıkların insidansını ve mortalite oranını azalttığı da gösterilmiştir (26-29). Vitamin

D'nin antiaterojenik etkisinde en bilinen mekanizma inflamatuar yanıtın düzenlenmesidir. Endotel işlevlerini düzenler ve nitrikoksit üretimini uyarır ve oksidatif stresi azaltır (30, 31). Vitamin D'nin kalp cerrahisinde mortalite ve morbiditeyi artırmadığını gösteren çalışmalar da vardır (32).

Krishnan ve ark. (33) yapmış oldukları bir çalışmada kardiyopulmoner bypass uygulanan 19 hastada serum 25(OH)D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ ,25(OH)D<sub>3</sub>, paratiroid hormon, C reaktif protein(CRP) ve iyonize kalsiyum [i(Ca)] seviyeleri ölçülmüş ve akut sıvı yüklemesinin serum 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesinde %35 azalma, 1 $\alpha$ ,25(OH)D<sub>3</sub> ile i(Ca)'da %45 azalma ve paratiroid hormon seviyesinde artış ile sonuçlandığı gözlenmiştir. Serum 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesi, 1 $\alpha$ ,25, (OH)D<sub>3</sub> bazal seviyenin üzerinde iken ancak beşinci günde başlangıç seviyesine düşmüştür. CRP düzeyleri ise 24. saat ve 5. gündeki ölçümlerde yüksek bulunmuştur ve vitamin D seviyesindeki düşüş ile ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada akut sıvı yüklenmesinin kritik hastalıklarda 25(OH)D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ ,25(OH)D<sub>3</sub> seviyelerini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak Turan ve arkadaşlarının kardiyak anestezi kayıtlarından elde ettikleri verilerle retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada perioperatif vitamin D konsantrasyonlarının kardiyak, nörolojik morbite veya mortalite ve yoğun bakımda kalma süresi ile ilişkili olmadığını belirtmiştir.

#### Diabetes mellitus (DM)

Tip 2 DM hem insülin direnci hem de  $\beta$  hücre işlev bozukluğu ile tanımlanan progresif bir hastalıktır (34, 35). Vitamin D eksikliğinin hem  $\beta$  hücre fonksiyonunu hem de insülin duyarlılığını etkileyerek insülin direnci ve Tip 2 DM patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (36, 37).

#### Renal hastalıklar

Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz uygulanan hastalarda vitamin D eksikliğinin sık gözlemlendiği ve erken mortalitede artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Kronik böbrek hastalıklarında vitamin D eksikliği beklenen bir sonuçtur (39, 40). Vitamin D eksikliği tedavisinin böbrek yetmezliği olan hastalarda sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (41-43).

#### Solunum sistemi hastalıkları

Birçok çalışma 25(OH)D düzeyindeki düşüklük ile solunum yolu enfeksiyonları arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir (44-47). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda astım ve vitamin D eksikliği arasında ilişki olduğu saptanmıştır ve astım tanılı çocuklarda da vitamin D eksikliği olduğunu gösteren prospektif çalışmalar mevcuttur (48-51). Camargo ve ark. (52) yaptıkları kapsamlı bir çalışmada 922 yenidoğan kordon kanında 25(OH)D düzeyleri ile solunum yolu enfeksiyonları, wheezing ve astım arasındaki ilişki araştırılmış ve astım insidansı ile ilişki bulunmazken solunum yolu enfeksiyonu ve çocukluk çağı wheezinginde ters ilişki saptanmıştır.

#### Obesite ve yaşlılık

D vitamini yağda çözünür olduğundan yağ hücreleri tarafından hızlıca emilir. Geniş yağ kitlesinde D vitamininin se-

kestrasyonundan dolayı obesitede vitamin D eksikliği gözlemlenmektedir (53). Böylece obesitede düşük serum 25(OH) D konsantrasyonları görüldüğü bilinmektedir (54). Bunun immünoreaktif paratiroid hormonunda artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (55, 56). Yaşlanma ile ciltteki 7-dehidrokolesterol konsantrasyonu azalır ve ciltte vitamin D<sub>3</sub> oluşturma kapasitesi de düşmektedir (57).

### Kanser ve immünomodülasyon

Günümüzde Vitamin D'nin immünomodülasyondaki rolü gittikçe önem kazanmaktadır. Vitamin D kanser ve kardiyovasküler hastalıkların yanında multipl skleroz, diabetes mellitus tip 1, sistemik lupus eritematozus, vaskülit, romatoid artrit gibi otoimmün pek çok hastalıkla da ilişkilendirilmiştir. 1,25(OH)D<sub>3</sub>'ün kanser hücrelerinin büyümesini baskıladığı, apoptozu uyardığı ve anjiyogenezi azalttığı gösterilmiştir (12, 58). Aynı zamanda 1,25(OH)D<sub>3</sub>'ün monositler üzerinde immunomodülatör etkisi olduğu ve T ve B lenfositleri aktive ettiği bilinmektedir (59, 60). Birçok inflamatuvar hastalıkta yüksek serum 25(OH)D seviyesinin veya vitamin D takviyesinin C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve inflamatuvar sitokinleri azalttığı bilinmektedir (61, 62).

### Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar

Vitamin D'nin aynı zamanda nöroprotektif olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Balden ve ark. (63) yaptığı bir hayvan çalışmasında 8 hafta boyunca vitamin D'den eksik diyetle beslenen ratlarda serebral arter oklüzyonu sonrası oluşturulan strokta kortikal ve striatal infarkt volümleri daha geniş bulunmuştur. Vitamin D eksikliğinin şizofreni insidansını da artırdığı belirtilmektedir (64).

### Ağrı

Vitamin D eksikliği iskelet sisteminde mineralizasyon defektlerine neden olarak yaygın veya bölgesel eklem ve kas ağrısına yol açabilir. Bu bulgular dejeneratif eklem hastalıkları, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu gibi hastalıklarla karışabilir (4, 65). Fibromiyalji ve kronik yorgunluk sendromu özellikle ağrı kliniğinde en sık gözlenen hastalıklardandır. Kanser hastalarında kemik metastazları, oral alımın kısıtlanması ve hormonal etkilere bağlı olarak D vitamini eksikliği gözlenebilmektedir.

### Yoğun bakım

Son yıllarda yoğun bakım hastalarında D vitamininin rolü oldukça sık tartışılmaya başlanmıştır. Bu gerek immünomodülasyon etkisinden gerek, DM, hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi kronik hastalıklarla ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen 250HD vitamin düzeyi bakılan hastalarda uzamış hastane yatış süresi, 90 gün içerisinde tekrar yoğun bakıma kabul süresi veya 90 günlük mortalite riskini değerlendirmiş ve serum 250HD seviyesi ile uzamış yatış, 90 gün içerisinde tekrar yoğun bakıma alınma ve mortalite açısından pozitif korelasyon gözlenmiştir (66). Retrospektif yapılan bir çalışma da 2006-2011 yılları arası sepsis

ve/veya septik şok tanıları ile yoğun bakımda tedavi edilen hastaların yoğun bakıma kabul edildiklerindeki vitamin D düzeyleri ile 30 gün içerisindeki mortalite oranları karşılaştırılmış ve 121 hastanın 65'inde (%54) vitamin D eksikliği olduğu ve bu hastalarda mortalite oranının anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (67). Turan ve ark. (68) retrospektif olarak yaptıkları nonkardiyak cerrahi geçiren ve vitamin D düzeyleri bakılan 3509 hastada mortalite oranları değerlendirilmiş ve yüksek vitamin D düzeylerinin mortalite oranlarını anlamlı olarak düşürdüğü tespit edilmiştir. Vitamin D konsantrasyonlarının hastanede ölüm, ciddi enfeksiyon ve ciddi kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yine vitamin D eksikliği olan yoğun bakım hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğu ve aynı zamanda ventilatör ihtiyacı olan hastalarda da mortalitenin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (69).

Yukarıda bahsedilen hastalıkların tümü günlük anestezi pratiğinde karşılaşılabilecek durumlardır. Vitamin D eksikliğinin etkileri ayrı ayrı incelenmiş olsa da anestezi uygulaması öncesi kan değerlerinin hangi düzeylerde olması gerektiği konusunda net bir uzlaşma yoktur.

### Sonuç

Vitamin D eksikliği veya yetersizliği ile biz anestezi uzmanları gerek anestezi uygulaması öncesinde veya sırasında gerek yoğun bakımda gerekse algoloji ünitesine başvuran hastalarda karşılaşılabılıriz. Vitamin D eksikliğinin veya yetersizliğinin pek çok hastalık üzerindeki etkilerini bu makalede tartıştık. Belki de anestezi uygulamaları öncesi vitamin D düzeylerinin özellikle kritik hastalarda belirlenmesi önem arz edebilir. Ancak yine de Vitamin D'nin anestezi pratiğindeki önemini vurgulayan daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

### Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.B., Y.G.; Tasarım - E.B., Y.G.; Denetleme - E.B., Y.G.; Kaynaklar - E.B., Y.G.; Malzemeler - E.B., Y.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.B., Y.G.; Analiz ve/veya yorum - E.B., Y.G.; Literatür taraması - E.B., Y.G.; Yazıyı yazan - E.B., Y.G.; Eleştirel İnceleme - E.B., Y.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.B., Y.G.; Design - E.B., Y.G.; Supervision - E.B., Y.G.; Funding - E.B., Y.G.; Materials - E.B., Y.G.; Data Collection and/or Processing - E.B., Y.G.; Analysis and/or Interpretation - E.B., Y.G.; Literature Review - E.B., Y.G.; Writer - E.B., Y.G.; Critical Review - E.B., Y.G.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Wranicz J, Szostak-Węgierek D. Health outcomes of vitamin D, part 1. characteristics and classic role. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2014; 65: 179-84.
2. Holick M. Vitamin D: Sources and health benefits. *Standarty Medyczne. Pediatria* 2012; 9: 705-15.
3. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56. [\[CrossRef\]](#)
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81. [\[CrossRef\]](#)
5. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31: 48-54. [\[CrossRef\]](#)
6. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012; 2: 12-5.
7. Skarphedinsdottir SJ, Sigurdsson MI, Coursin DB, Head D, Springman SR, Wang S, et al. Vitamin D deficiency in anesthesia department caregivers at the end of winter. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 802-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease: Will it live upto its hype? *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1547-56. [\[CrossRef\]](#)
9. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
10. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81. [\[CrossRef\]](#)
11. Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 769-81. [\[CrossRef\]](#)
12. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87. [\[CrossRef\]](#)
13. Harvey RA, Champe PC, Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews (Çev. Edt. Ulukaya E.) 5. Ünite Metabolizmasının düzenlenmesi, 28. Bölüm Vitaminler (Çev: Delen Akçay Y), 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi; 2007: 384-7.
14. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72. [\[CrossRef\]](#)
15. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int* 2006; 17: 441-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 309-13. [\[CrossRef\]](#)
18. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1220-4. [\[CrossRef\]](#)
19. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 1146-60. [\[CrossRef\]](#)
20. Soilu-Hänninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hänninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 266-71. [\[CrossRef\]](#)
21. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 599-61. [\[CrossRef\]](#)
22. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48. [\[CrossRef\]](#)
23. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holic MF. Vitamin D deficiency an important, common and easily treatable cardiovascular riskfactor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56. [\[CrossRef\]](#)
24. Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1050-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharina T, Branscheidt M, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res* 2011; 12: 31. [\[CrossRef\]](#)
26. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012; 109: 359-63. [\[CrossRef\]](#)
27. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91.
28. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamaki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis* 2010; 202: 809-14. [\[CrossRef\]](#)
29. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7. [\[CrossRef\]](#)
30. Wong MS, Delansorne R, Man RY, Svenningsen P, Vanhoutte PM. Chronic treatment with vitamin D lowers arterial blood pressure and reduces endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: 1226-34. [\[CrossRef\]](#)
31. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation* 2013; 128: 2517-31. [\[CrossRef\]](#)
32. Turan A, Grady M, You J, Mascha EJ, Keeyapaj W, Komatsu R, et al. Low vitamin D concentration is not associated with increased mortality and morbidity after cardiac surgery. *PLoS One* 2013; 8: e63831. [\[CrossRef\]](#)
33. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E, et al. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Critical Care* 2010; 14: 216-23. [\[CrossRef\]](#)
34. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, Al-Thani M, Arora P, Haddad PS. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 297-303. [\[CrossRef\]](#)
35. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3. [\[CrossRef\]](#)

36. Deleskog A, Hilding A, Brismar K, Hamsten A, Efendic S, Östenson CG. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2012; 55: 1668-78. [\[CrossRef\]](#)
37. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
38. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-13. [\[CrossRef\]](#)
39. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24: 503-10. [\[CrossRef\]](#)
40. Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 18-24. [\[CrossRef\]](#)
41. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80. [\[CrossRef\]](#)
42. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1-alpha-hydroxy vitamin D(3) users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 179-84. [\[CrossRef\]](#)
43. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA Jr, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-25. [\[CrossRef\]](#)
44. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 392-7. [\[CrossRef\]](#)
45. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hypponen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr* 2011; 106: 1433-40. [\[CrossRef\]](#)
46. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010; 5: e11088. [\[CrossRef\]](#)
47. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169: 384-90. [\[CrossRef\]](#)
48. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013; 14: 25. [\[CrossRef\]](#)
49. Goleva E, Searing DA, Jackson LP, Richers BN, Leung DY. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1243-51. [\[CrossRef\]](#)
50. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Nevalainen J, Veijola R. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 875-82. [\[CrossRef\]](#)
51. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 168-75. [\[CrossRef\]](#)
52. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127: e180-7. [\[CrossRef\]](#)
53. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.
54. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370-3. [\[CrossRef\]](#)
55. Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbol I. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 393-8. [\[CrossRef\]](#)
56. Bell NH, Epstein S, Shary J, Greene V, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence of a probable role for 25-hydroxyvitamin D in the regulation of human calcium metabolism. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 489-95. [\[CrossRef\]](#)
57. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104-5. [\[CrossRef\]](#)
58. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1,25-dihydroxyvitaminD3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 2000; 87: 214-20. [\[CrossRef\]](#)
59. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-9. [\[CrossRef\]](#)
60. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1717-20.
61. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1031-5. [\[CrossRef\]](#)
62. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-32. [\[CrossRef\]](#)
63. Balden R, Selvamani A, Sohrabi F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology* 2012; 153: 2420-35. [\[CrossRef\]](#)
64. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration-data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002; 54: 199-212. [\[CrossRef\]](#)
65. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463-70. [\[CrossRef\]](#)
66. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA Jr. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med* 2014; 42: 1365-71. [\[CrossRef\]](#)
67. Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J. Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Crit Care* 2014; 23: 72-9. [\[CrossRef\]](#)
68. Turan A, Hesler BD, You J, Saager L, Grady M, Komatsu R, et al. The association of serum vitamin D concentration with serious complications after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2014; 119: 603-12. [\[CrossRef\]](#)
69. Joshi A, Bhadade R, Varthakavi PK, DeSouza R, Bhagwat NM, Chadha MD. Vitamin D deficiency is associated with increased mortality in critically ill patients especially in those requiring ventilatory support. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 511-5. [\[CrossRef\]](#)