



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İLE İNFLAMASYON VE
AŞIKAR ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur KAL

**ANKARA
2008**



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İLE İNFLAMASYON VE
AŞIKAR ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur KAL

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Siren SEZER

**ANKARA
2008**

TEŐEKKÜR

Nefroloji yan dal eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, nefroloji konusunda bilgi ve deneyimlerini aktararak beni her zaman destekleyen ve cesaretlendiren İç Hastalıkları ABD ve Nefroloji BD başkanı Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e, tezimin her aşamasındaki ilgi ve desteği için Doç. Dr. Siren Sezer'e, Alanya Başkent üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Müdürü Yrd. Doç. Dr. Cevahir Haberal'a, Dr. Nalan Akalın'a, Dr.Serap Arıkan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca sonsuz desteği ve anlayışı için eşime, kızım İrem'e ve oğlum Furkan'a sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Vitamin D güneş ışığı vitaminidir ve çocuklarda riketsin önlenmesinde çok önemlidir. Vitamin D'nin sadece kalsiyum ve fosfor regülasyonunda etkisi olmadığı, aynı zamanda antiinflamatuvar, antiproliferatif, immün modulator özellikleriyle maksimum kas gücü sağlamada, tip 1 diyabet, multiple skleroz, romatoid artrit, hipertansiyon, kardiyovasküler kalp hastalığı ve çeşitli kanserleri önlemede de etkisi olduğu gözlenmektedir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği hastalarında vitamin D takviyesinin sadece renal osteodistrofi kontrolünü sağlamada değil, kalp hastalıklarından korunmada ve mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak böbrek yetmezliği hastalarında D vitamini eksikliği ile inflamasyon ve aşikar ateroskleroz ilişkisini araştırmayı planladık.

Bu amaçla 33 kompanse böbrek yetmezliği , 38 hemodiyaliz ve 23 kontrol olmak üzere toplam 94 hasta dahil ettik. Bu hastalarda 25 (OH)D düzeyi, inflamasyon belirteci olarak C reaktif protein yine inflamasyon ve beslenme belirteci albumin düzeyi ile aşikar ateroskleroz indekslerini araştırdık. Kontrol hastalarından 5 (%12.2) vakada, kompanse grupta 13 (%31.7) vakada, hemodiyaliz grubunda 23 (%56.1) vakada D vitamini eksikliği saptadık. Böbrek yetmezliği olan grupta böbrek fonksiyonları normal olan gruba göre vitamin D eksikliği oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.008$). Ayrıca vitamin D eksikliği olan böbrek yetmezliği hastalarında CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, albumin düzeyleri daha düşük ve aşikar ateroskleroz insidansı bu hastalarda istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.008$, $p=0.003$).

Özetle üremik hastalarda gelişen vitamin D eksikliği yüksek inflamasyon riski ve aterosklerotik kalp hastalığı gelişimindeki risk artışı ile beraber olabilir. Bu hasta grubunda vitamin D eksikliği ve tedavisi sadece PTH düzeyiyle belirlenmemelidir. Sonuçları bilinmemekle birlikte kronik böbrek yetmezliği hastalarında düzenli aktif D vitamini takviyesi ile inflamasyon gelişimi ve kardiyovasküler hastalıkların risk azaltımı mümkün olabilir.

SUMMARY

Vitamin D known as the sunshine vitamin, is important for the prevention of rickets in children. Vitamin D does not only have effect on calcium and phosphorus homeostasis, but is now being recognized to have important role in maintaining maximum muscle strength and the prevention of many chronic diseases, including type 1 diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, hypertension, cardiovascular heart disease, and many common cancers.

Recent studies showed that vitamin D supplementation not only has the ability to prevent from hyperthyroidic bone disease but it can also affect cardiovascular health by altering the inflammatory response associated with atherosclerosis.

In this observation we aimed to document the vitamin D measurements in uremic patients and examine its association with inflammation and cardiovascular heart disease. We examined 33 predialysis chronic renal failure patients, 38 hemodialysis patients, and 23 healthy subjects. We examined the levels of 25(OH)D, CRP, albumin and the atherosclerosis index. We found vitamin D deficiency in 5 healthy subjects (12.2%), 13 predialysis patients (31.7%), and 23 hemodialysis patients (56.1%). We found that vitamin D deficiency was more common in uremic patients as compared with healthy group ($p=0.008$). In addition CRP levels were higher, albumin levels were lower, and the incidence of atherosclerosis was higher in uremic patients ($p=0.016$, $p=0.008$, $p=0.003$ respectively).

In summary uremic patients tend to have more frequent vitamin D deficiency which is associated with increased risk of inflammation and atherosclerotic cardiovascular heart disease.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	
İngilizce özet	
İçindekiler dizini	
1.Giriş	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1.Vitamin D'nin nonkalsemik fonksiyonları	
2.2.Vitamin D ve kanser önlenmesi	
2.3.Vitamin D ve otoimmün hastalıklar	
2.4.Vitamin D ve kardiyovasküler hastalıklar	
2.5.Vitamin D kardiyovasküler mortaliteyi nasıl azaltır?	
2.5.1.Aterosklerozun altında yatan inflamasyon ve vitamin D	
2.5.2.Kardiyak hipertrofi ve vitamin D'nin etkileri	
2.5.3.Renin anjiotensin sistemi ve vitamin D	
3.Materyal ve Metod	12
4.Sonuçlar	13
5.Tartışma	19
6.Kaynaklar	25

GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin D'nin genel sağlık durumu üzerine olan etkisi bilinmekte ancak etki mekanizmaları yeterince iyi aydınlatılmadığı için araştırmalar devam etmektedir.

Vitamin D güneş ışığı vitaminidir ve çocuklarda riketsin önlenmesinde çok önemlidir. Vitamin D sadece iskeletin gelişimi için değil, hayat boyunca sağlıklı bir kas iskelet sisteminin devamını sağlamada da çok önemlidir. Erişkinlerde vitamin D eksikliği; osteoporoz gelişimini ve kırılğan kemik oluşumuna yol açan osteomalazi oluşumunu tetiklemektedir. Vitamin D'nin kalsiyum ve fosfor homeostasisindeki rolüne ilave olarak artık; maksimum kas gücü sağlamakta ve tip 1 diyabet, MS, romatoid artrit, hipertansiyon, kardiyovasküler kalp hastalığı ve çeşitli kanserleri önlemekte etkisi olduğu bilinmektedir(1). Vücut vitamin D havuzunun dolaşımdaki en iyi göstergesi serum 25-OH vitamin D düzeyidir (1). Sağlıklı bireylerde bu düzey en az 20 ng/ml olmalıdır(1).

Vitamin D'nin biyolojik olarak inaktif olduğu ve karaciğer ve böbrekte 1,25 dihidroksi vitamin D'ye hidroksilasyona uğrayarak dönüştüğü bilinmektedir. Vitamin D sentezinin renal regülasyonunda en önemli faktörler PTH ve fosfor düzeyidir(11,12-14). Orta ve ağır dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda genellikle dolaşımda 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonu genelde düşük veya ölçülemez düzeydedir(16-18). GFR %33'ün altına indiğinde böbrekte yetersiz 1alfa hidroksilaz rezervi nedeniyle 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonu düşecek, intestinal kalsiyum absorpsiyonu artacak, PTH düzeyinde şiddetli artışla sekonder hiperparatiroidizm ortaya çıkacaktır. Bu da böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidizm ve PTH aracılıklı osteoklastik kemik hastalığı oluşumunun sıklığını açıklamaktadır(20).

Yapılan çalışmalardan yola çıkarak vitamin D'nin pekçok hastalıkla ilişkili olduğunu ve düzenli vitamin D takviyesinin; pek çok patofizyolojik olayı düzeltmekte potansiyel etkilerinin olduğunu düşünebiliriz. Bu nedenle biz de hemodiyalize giren ve prediyaliz böbrek hastalarında D vitamini eksikliği ile inflamasyon ve aşikar ateroskleroz riski arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Umuyoruz ki gelecekte bu çalışmaların sonuçları netleştğinde yapılacak düzenli vitamin D takviyesi ile böbrek yetmezliği hastalarındaki kronik inflamasyon ve aterosklerotik kalp hastalığına bağlı mortalite riski azalır ve hastaların genel yaşam kalitesinde bir artış sağlanır.

GENEL BİLGİLER

Kuzey Avrupa'nın güneş görmeyen yerleşim birimlerinde, 1600'lü yılların sonunda Whistler, Glissen ve DeBoot tarafından iskelet deformiteleri, özellikle kalça bozuklukları ve uzun kemiklerde, kollarda gelişme geriliği ve deformitelerle karakterize bir hastalığı tanımlanmıştır. Bu hastalık Ricets olarak adlandırılmış ve 18. ve 19.yüzyıllarda ABD'nin endüstrileşmiş şehirlerinde yaygınlaşmaya başlamıştır. Leiden ve Hollanda'da çocukların %90'da, Glaskow, Scotland, ve Bostonlu çocukların %80'de kırılğan kemik hastalığı mevcuttu (2,3). Palm 1890'da Büyük Britanya'da gelişmiş şehirlerde rikets insidansını yüksek buldu. Oysa Hindistan gibi malnutrisyon ve karaciğer yetmezliğinin sık görüldüğü ülkelerde bu hastalık görülmüyordu. Bunun üzerine Palm riketsi önlemek için güneş banyosu önermiştir (4). Huldshinsky riketsli çocuklarda 1919'da cıvalı bir lamba kullanmış ve çocuklarda dramatik bir iyileşme raporlamıştır (5). 2 yıl sonra Hess ve Unger (6) Newyork City Hospital çatısında riketsli çocuklarda güneş ışığı tedavisi uygulamışlar ve bunun sonucu olarak dramatik düzelme görmüşlerdir. Yiyeceklerin ve bazı biyolojik materyallerin UV'ye maruz bırakılması ile bu yiyeceklere antiasidite özellik kazandırıldığı görülmüştür. Öncelikle vitamin D yapısal olarak ayrıştırılmış ve sentezlenmiştir. Süte ve değişik gıda maddelerine ilave edilmesi ile ABD'de ve bazı Avrupa ülkelerinde çok önemli bir sağlık problemi olmaya başlayan rikets eradike edilebilmiştir (7,8,3). Vitamin D güneş ışınlarından ve vitamin D ile zenginleştirilmiş gıdalardan elde edilmektedir. Hem vitamin D₃ hem de mayadan ve radyasyonla ergosterolden izole edilen vitamin D₂ şilomikronlarda yer alır ve lenfatik sistemden absorbe edilerek karaciğere D vitamini bağlayan proteinle taşınır. Karaciğerde hem Vitamin D₂ hem de D₃ 25. karbonun hidroksilasyonu ile 25OH vitamin D₃ ve 25OH vitamin D₂'ye dönüşür(2,3). Hem 25OH vitamin D₂ hem de 25OH vitamin D₃, 25OH vitamin D'ye dönüşür. Klinik olarak kullanılan vitamin D'nin dolaşımdaki en iyi göstergesi 25OH vitamin D'dir. 25OH vitamin D'nin birinci formu DBP(D vitamini bağlayan protein) ile böbreğe taşınır ve buradan DBP-25OH vitamin D kompleksi ile renal tübüllere taşınır. Burada 25OH vitamin D serbest kalır (9). 25OH vitamin D mitokondriye girer ve sitokrom p 450'deki 25OH vitamin D, 1 alfa hidroksilaz ile 1,25dihidroksivitamin D₃ (kalsitriol-1,25(OH)₂D₃)'e dönüşür (2,10). 1,25 (OH)₂D₃ dolaşıma girerek ince barsaklara gelir ve nükleer vitamin D reseptörleriyle karşılaşarak epitelyal kalsiyum kanal proteinleri ve diğer proteinlerle birlikte intestinal kalsiyum emilimini artırır (2,3,11).

1,25(OH)₂D₃ sentezinin renal regülasyonunda en önemli faktörler PTH (paratiroidhormon) ve fosfor düzeyidir (11,12-14). Paratiroid glandına kalsiyum sensörlerinden iyonize kalsiyumun azalmasıyla ilgili bir bilgi gelirse PTH sekresyonu uyarılır (15). PTH kalsiyumun renal proksimal ve distal tübüllerden geri emilimini artırır, osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu stimüle eder ve idrarda fosfor atılımını artırır. 1,25(OH)₂D₃'nin böbrekte düzenlenmesine PTH'un fosfor metabolizmasına olan etkisi yardımcı olur. Hipofosfatemi 1,25(OH)₂D₃'nin renal düzenlenmesinde PTH düzeyinden bağımsızdır. Serum kalsiyum düzeylerindeki bir azalma aynı zamanda PTH düzeyinde , tübüler kalsiyumun geri emiliminde ve fosforun atılımında artışa sebep olur. İntrasellüler fosfor konsantrasyonundaki azalma 1,25(OH)₂D₃'nin renal üretiminde bir artışla sonuçlanır (14). Hem hiperfosfatemi, hem hiperkalsemi 1,25(OH)₂D₃'nin renal düzenlenmesinde etkili olmaktadır (11,13).

Orta ve ağır dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda genellikle dolaşımda 1,25(OH)₂ D₃ konsantrasyonu genelde düşük veya ölçülemez düzeydedir (16-18). GFR %33'ün altına indiğinde, 1alfa hidroksilaz rezervi böbrekte yetersiz olduğundan 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonu da azalacaktır (11,16-19). Bu hastalarda yetersiz 1,25(OH)₂D₃ düzeyi, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu destekler ve serum iyonize kalsiyum konsantrasyonlarında artışla sonuçlanır. PTH düzeylerindeki şiddetli artışla sekonder hiperparatiroidizm gelişir. PTH düzeylerindeki kompensatuar artış ile serum kalsiyumu osteoklastik aktivite artırılarak artırılır. 1,25(OH)₂D₃ eksikliği osteoblastik fonksiyonu da baskılar. 1,25(OH)₂D₃ eksikliği, PTH aracılıklı osteoklastik aktivite ile birleşerek renal osteodistrofideki klasik kemik hastalığına yol açar (20). Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'ne eşlik eden sekonder hiperparatiroidizmi engellemek, kalsiyum regülasyonunu düzenlemek ve sekonder hiperparatiroidizmin getirdiği olumsuzlukları ortadan kaldırmak için 1,25(OH)₂D₃'ün efektif analogları etkili bir şekilde tedavide kullanılmaktadır (21-26). 25OH vitamin D'nin seviyeleri sağlıklı çocuklarda ve erişkinlerde en az 20ng/ml ve tercihen 30-50 ng/ml arasında olmalıdır(1).

2.1. Vitamin D'nin nonkalsemik fonksiyonları:

Beyin, kalp, mide, pankreas, cilt, meme, gonadlarda aktif T lenfosit ve B lenfosit bulunan tüm hücre ve dokularda vitamin D reseptörleri(VDR) bulunur (2,27). 1,25 OH₂D₃'nin insülin salgılanmasını arttırmak, immün sistem modülasyonu ve böbreklerden renin salgılanmasını arttırmak gibi biyolojik rollerinin olduğu artık anlaşılmaktadır (28-32). Ayrıca bu biyolojik olaylara dayanarak 1,25(OH)₂D₃'nin hücresel proliferasyonda en kuvvetli inhibitörlerden biri olduğu ve terminal farklılaşmada önemli bir unsur olduğu

anlaşılmiştir (2,3,33,34). Bu biyolojik fonksiyonlar vitamin D'nin sağlıklı olmaktadır önemini göstermiştir (2).

2.2. Vitamin D ve kanser önlenmesi :

25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den düşük olduğu bazı hastalarda kolon kanseri gelişim riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir(34). Tuohianaa ve ark(35) Vitamin D eksikliğinin prostat kanseri ile birlikteliğini yayınlamıştır. Bu çalışma 18 yıl süren ve 19 binden fazla hastada yapılan bir çalışmaydı. Özellikle 52 yaş altındaki hastalarda 16ng/ml düzeyinin altındaki 25(OH)D değerleri ile birlikte agresif prostat kanseri gelişimi riski artmış bulunmuştu. Prostat kanserinde güneş ışınlarının olumlu olarak önleyici bir etkisi olduğu gösterilmiştir (36). Luscombe ve ark (37) minimum güneş ışığına maruz kalan hastaların ortalama yaşını 67.7 yıl, güçlü güneş ışığına maruz kalan hastaların ortalama yaşını 72.1yıl olarak bulmuştur. Yine Grant (38) hem erkeklerde, hem de kadınlarda güneş ışığına daha iyi maruz kalanların kanser sonucu ölümlerinin daha az olduğunu göstermiştir.

2.3.Vitamin D ve otoimmün hastalıklar:

Vitamin D eksikliği ile beraber otoimmün hastalıkların gelişiminde; multipl skleroz (MS)'da, romatoid artrit (RA)'de ve Tip 1 diyabette artış görülmüştür (39,40,41). 35.kuzey enleminin kuzeyinde doğan veya en az 10 yıl yaşayan insanlarda MS görülme sıklığı %50 artmış bulunmuştur. Bu farklılık 35. kuzey enleminin güneyinde doğan insanlarla kıyaslandığında ortaya çıkmıştır. MS gelişiminde mevsimsel bir varyasyon görülmüştür. Kışın bu hastaların sayısı yazın olduğundan %50 daha fazla oluyordu. Vitamin D alımındaki artış (400IU/gün ve üzeri) MS insidansını %40 azaltmıştır (39). Bayanlarda 400 IU Vitamin D içeren multivitamin kombinasyonu alımı RA gelişimini %40 azaltmıştır (40). Yüksek enlemlerde yaşayanlarda tip 1 diyabet gelişim riski yüksek bulunmuştur (41). Vitamin D eksikliği ile tip 1 **diyabet** birlikteliği NOD fare modelinde gösterilmiştir. Bu modelde 200 gün boyunca tip 1 diyabet geliştirilmiş ve NOD fareleri doğumdan itibaren 1,25(OH)₂D₃'den uzak tutulmuştur. Bu farelerde kontrol grubuna göre tip 1 **diyabet** %80 fazla görülmüştür (42). Buradan yola çıkarak doğumdan itibaren 1 yıl boyunca 200 IU Vitamin D verilen çocuklarda 30 yıl boyunca tip 1 diabet gelişme riski %80 azalmıştır (43). Aynı çalışmada bir yaşında vitamin D eksikliği olan çocuklarda diyabet gelişim riski artmış bulunmuştur. Böylece denilebilir ki; vitamin D eksikliği insülin oluşumunu azaltıyor, insülin rezistansını arttırıyor ve tip 2 diyabet gelişimini alevlendiriyor (44).

2.4. Vitamin D ve kardiyovasküler kalp hastalıkları :

Ateroskleroz; arterlerin dilatasyonu, hipertrofisi, ve sertleşmesi ile karakterizedir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının mortalitesi kardiyovasküler hastalıklarla yakından

ilişkilidir. Arter duvarındaki sertleşme ise hem KBY hastalarında, hem de normal popülasyonda kardiyak mortalitenin bir göstergesidir. Bu arter duvarındaki sertlik; yaş, renal disfonksiyon veya bunların kombinasyonu ile ilişkilidir. Karotid einc(The incremental elastic modulus) ölçümü arteriyel sertliğin bir göstergesidir (45). Seyrek ve ark (45) C-reaktif protein (CRP) düzeyi ile vitamin D kullanımı ve einc ölçümünü korele bulmuşlardır. Yani yüksek seviyelerde kalsiyum ve vitamin D analoglarının kullanımı KBY hastalarında einc artışı ile sonuçlanmıştır. Sekonder hiperparatiroidizmin vitamin D ve kalsiyum bağımlı fosfor bağlayıcılarla kontrolü damarlarda ve dokularda kalsifikasyona yol açar hipotezini ileri süren Seyrek ve ark'nın aksine pek çok çalışmada da vitamin D tedavisinin, özellikle KBY hastalarında kardiyak mortaliteyi azalttığına dair veriler ileri sürülmüştür. Bu çalışmalardan tartışmada bahsedilecektir.

Kardiyovasküler hastalıklar KBY hastalarında genel popülasyona kıyasla daha fazla görülmekte ve KBY hastalarının ölümüne yol açmaktadır (46). ABD'deki istatistikler KBY hastalarının %34'ünün koroner arter hastası olduğunu veya miyokard enfarktüsü geçirdiğini göstermiştir. KBY hastalarındaki kardiyak mortalitenin genel popülasyonla kıyaslanınca 10 ila 20 kat fazla olduğu görülmüştür. Geçmişteki çalışmalar düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nın tek başına bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olduğunu göstermiştir. Daha sonra GFR <60 ml/dk olması major kardiyak risk faktörü kabul edilmiştir. KBY hastalarında geleneksel olmayan pek çok kardiyovasküler hastalığı arttıran risk faktörleri tespit edilmiştir. Hiperfosfatemisi ile hem hiperparatiroidizm ve hem de hiperparatiroidizme eşlik eden vasküler ve doku kalsifikasyonunun artması kardiyovasküler hastalığı arttıran risk faktörleri ile korele bulunmuştur (47). KBY hastalarındaki aterosklerotik plaklar non üremik hastalardan çok daha fazla kalsifiye bulunmuş ve damarların media tabakası kalınlaşmış, ama intima tabakası kalınlaşmamış bulunmuştur. Ayrıca üremik hastalardaki plakların çok daha fazla yaygın olmadığı tespit edilmiştir. Erken plak lezyonlarının da daha fazla görülmediği tespit edilmiştir. London ve ark (48) KBY hastalarında ortak karotid arter ve pelvisdeki kan damarlarında media ve intimada serum kalsiyum, fosfor ve kemik morfolojisi ile ilişkili kalsifikasyon tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre yaşlı geleneksel risk grubundaki hastalarda intimal kalsifikasyon sık görülürken uzun süredir diyalize giren genç hastalarda daha çok mediyal kalsifikasyon görülmüştür. Başka bir çalışmada Chertow ve ark (49) progresif koroner ve aortik arter kalsifikasyonunu elektron pozitron tomografi ile incelemişler ve kalsiyumun direkt veya indirekt (PTH üzerinden) olarak iskelet dışı kalsifikasyonu arttırdığını ancak bunun D vitamini kullanımı ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Pekçok klinik çalışmada hiperfosfatemisi, PTH anormallikleri ve vasküler kalsifikasyon artışı KBY

hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini arttıran bir faktör olarak gösterilmiştir. KBY hastalarında fosforun 6,5 mg/dl üzerinde olması ve kalsiyum×fosfor çarpımının 72mg/dl'nin üzerinde olmasının kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölen hastalarda ılımlı yüksek fosfor düzeyi ile yüksek kalsiyum×fosfor çarpımı düzeyi ve PTH düzeyi de daha önce raporlanmış ve ani kardiyak ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir. Stevens ve ark da kalsiyum, fosfor ve PTH düzeylerini diyaliz hastalarında araştırmışlar ve bunların düzeylerindeki anormalliklerin mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir. Serum kalsiyum düzeylerinin mortalite riski ile korele olduğunu ancak kalsiyum yüksekliğinin vitamin D tedavisine bağlı olabileceğine yazarlar dikkat çekmiştir. Başka bir çalışmada ise serum intakt PTH ve kalsiyum×fosfor çarpımı düzeyinin hemodiyaliz hastası olan ve **parikalsitol**, **kalsitriol** tedavisi alan ve vitamin D tedavisi almayan hastalarda hospitalizasyonla ilişkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada serum PTH ve kalsiyum×fosfor düzeyleri ile morbidite arasında vitamin D tedavisi alan hastalar arasında çok zayıf bir beraberlik bulunmuşken vitamin D tedavisi almayan hastalarda kuvvetli bir birliktelik saptanmıştır. Bu yüzden vitamin D tedavisi, morbidite ile olan ilişkisi ve PTH veya kalsiyum×fosfor çarpımı ile ilişkisi dolayısıyla araştırmaya açıktır. Vitamin D tedavisinin olumlu etkileri PTH ve mineral elektrolit kontrolüne bağlıdır denebilir (46).

2.5. Vitamin D kardiyovasküler mortaliteyi nasıl azaltmaktadır?

Son yıllarda KBY hastalarında; diyaliz kalitesi, Kt/V, anemi ve HT kontrolünden başka vitamin D replasman tedavisinin de sağ kalımda etkili olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak böbrek yetmezliğinin erken safhalarında vitamin D eksikliği relatif veya göreceli olarak görülmektedir. Bu yüzden vitamin D eksikliği KBY hastalarında klasik olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinden birisi olarak kabul edilebilir. Geçmişteki çalışmalar vitamin D'nin kemik ve kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki rolüne endekslenmiş, ancak pek çok yeni çalışma vitamin D'nin klasik etkileri dışında potansiyel etkilerinin üzerinde durmuştur.

Vitamin D reseptörleri vitamin D'nin etkilerini düzenler. Bu reseptörler hemen hemen bütün organlarda bulunmuştur. Ayrıca kalp, damar duvarı, böbrek ve immün hücrelerde de gösterilmiştir. Vitamin D reseptörleri pek çok geni regüle eder. Bunlar sadece kalsiyum-fosfor metabolizması ile ilgili olmayıp fizyolojik süreçlerle de alakalıdır. Bu yüzden vitamin D'nin kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan etkisini ve etki mekanizmasını anlamak önemlidir. 3 önemli potansiyel mekanizma vitamin D'nin kardiyovasküler hastalıklara karşı

koruyucu etkisini düzenler ve kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki göstermektedir (46).

- 1-İnflamasyonun regülasyonu,
- 2-Miyokardial hücre hipertrofisi ve proliferasyonuna etkisi,
- 3-Renin-anjiotensin sisteminin regülasyonu.

2.5.1. Aterosklerozun altında yatan inflamasyon ve vitamin D

Aterojenik plakların, inflamatuvar süreçle oluştuğu iyi tanımlanmıştır. Makrofajlar ve T hücreleri inflamasyonda santral rol oynarlar ve arter duvarındaki aterosklerotik lezyonların oluşmasını sağlarlar. İnflamatuvar süreç interleükin 1(IL-1), IL-4, IL-6, interferon γ ve tümör nekrozing faktör (TNF) α gibi değişik sitokinlerin makrofajlar ve T hücreleri tarafından salınması ile oluşur. Bu faktörler düz kas hücre proliferasyonu ve plak formasyonunun devamını sağlar ve amiloid A ile CRP gibi pozitif akut faz reaktanlarının sentez ve salınımını artırır. Ayrıca albumin ve transferrin gibi negatif akut faz reaktanlarının salınımını azaltır. CRP pek çok çalışmada kardiyovasküler hastalık göstergesi ve uzun dönem sağ kalım konusunda bir belirteç olarak tanımlanmıştır.

Vitamin D ve inflamatuvar süreç:

Vitamin D'nin uzun zamandır immün düzenleyici aktiviteleri biliniyordu. İmmün düzenleyici etkileri vitamin D reseptörleri tarafından düzenlenir ve bu reseptörler genellikle immün hücreler içerisinde bulunur. Vitamin D'nin antijen sunan hücre maturasyonunu ve böylece anjiogenezis ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Vitamin D aynı zamanda **nuklear** faktör-KB aktivitesi, IL-10 düzenlenmesini artırıcı, IL-6, IL-12, IFN- γ ve TNF- α düzenlenmesini azaltıcı ve oluşan bu sitokin profili ile inflamasyonu azaltıcı etkiye sahiptir. Vitamin D'nin ateroskleroza karşı koruyucu etkisi vitamin D'nin doku matris metalloproteinaz (MMPs) ifadesinin düzenlenmesi ile ilgilidir. MMPs doku enzimidir ve inflamasyon anında aktifleşmiş makrofajlardan sekrete edilir. Vasküler duvar ve myokardın yeniden yapılanmasında gereklidir. MMPs kollajeni kırar ve aterosklerotik lezyonun rüptürüne yol açarak trombozu oluşturan lezyonu yok eder. Timms ve ark(50) plazma CRP ve MMP-9 (MMP'nin spesifik bir inhibitörü) ve serum vitamin D düzeylerini sağlıklı bir popülasyonda çalıştıklarında (Indo-Asia toplumu) MMP-9 düzeylerinin vitamin D düzeyiyle yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. D vitamini eksikliği olan hastalara 3 aylık D vitamini tedavisinden 1 yıl sonra (kolekalsiferol enjeksiyonu) MMP-9, TIMP-1, ve CRP düzeylerinin tedavi öncesi düzeye göre anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre vitamin D kardiyovasküler hasarı ve inflamasyon sürecini inhibe edebilir.

2.5.2.Kardiyak hipertrofi ve Vitamin D'nin etkileri:

Vitamin D konjestif kalp yetmezliği(KKY) patogenezinde de indirekt olarak bir rol oynuyor olabilir. Zitterman ve ark (51) 54 KKY hastası ile 34 normal vakayı karşılaştırmış ve KKY hastalarında serum 25-(OH)D düzeyleri ve **kalsitriolün** azaldığını göstermiştir. Vitamin D seviyeleri ile KKY insidansı arasında negatif korelasyon bulunmuştur .

Birkaç küçük çaplı çalışmada hemodiyaliz hastalarında vitamin D tedavisinin sol ventrikül hipertrofisini gerilettiği gösterilmiştir. Park ve ark 15 hafta boyunca i.v. **kalsitriol** tedavisini KBY ve sekonder hiperparatiroidi hastalarına uygulamış ve bu KBY hastalarında sol ventrikül hipertrofisinde anlamlı bir gerileme olmuştur (52). Mc Gonigle ve ark (53) serum 25 hidrosikolekalsiferol (25(OH)D) düzeylerini tanımlamış ve sol ventriküler fonksiyonlarla negatif korele bulmuştur. 6 haftalık i.v. 1 α hidrosikolekalsiferol tedavisinden sonra sol ventrikül fonksiyonlarında küçük ama anlamlı bir düzelme saptanmıştır. Bu çalışmalarda araştırmacılar vitamin D'nin miyokardial yapısı ve fonksiyonlarında koruyucu etkisinin olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir. Vitamin D'nin kardiyak homeostasiste önemli bir rolü olduğunu ve eksikliğinin kardiyak hipertrofi ve bunun yol açtığı biyolojik mekanizmaların oluşumunu arttıracasını göstermektedir (46).

2.5.3.Renin Anjiotensin Sistemi ve Vitamin D

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar geçmişte normotansif ve hipertansif vakalarda serum 1,25-(OH)₂ D₃ düzeyleri ile kan basıncı ve/veya plazma renin aktivitesi arasında ters bir ilişki bulmuşlardır. 4 haftalık bir çalışma sonucunda vitamin D tedavisi ile sistolik kan basıncında (nonhipertansif vitamin D eksikliği olan bayanlarda) anlamlı bir düşme sağlanmıştır (54). 18 haftalık tedavi ile hipertansif hastalarda sistolik kan basıncında düşme gözlenmiştir (55). Kronik hemodiyaliz hastalarında Park ve ark (54) 15 hafta i.v. kalsitriol tedavisinden sonra sol ventrikül hipertrofisinin gerilediğini, plazma renin aktivitesinde bir gerileme olduğunu ve plazma anjiotensin 2 düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Li ve ark (56) vitamin D ve renin anjiotensin sistem arasındaki ilişkiyi hayvan modellerini kullanarak göstermişlerdir. Buna göre vitamin D'nin in vivo olarak renin biyosentezinde negatif endokrin regülatör olabileceği gösterilmiş. Böylece vitamin D'nin renokardiyovasküler sistemde anahtar bir rol oynadığı renin anjiotensin sistemde negatif endokrin regülatör görevi yaptığı hipotezi ileri sürülmüştür. Bu çalışmalar vitamin D analoglarının moleküler etkileri ile renin anjiotensin sistemi ve kan basıncını kontrol eden terapotik renin inhibitörleri hakkında aydınlatıcı olmuştur.

Vitamin D eksikliği, kardiyovasküler kalp hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliğini arttırıcı etkiye sahiptir (57,58). Teng ve ark (21) 18 ay boyunca vitamin D analogu olan

parikalsitol kullanan KBY hastaları ile kalsitriol kullananları kıyaslamış ve ilk grupta %18'lik bir mortalite azalması tespit etmiştir. Kardiyovasküler sistemdeki kas hücrelerinin VDR'ye sahip olduğu biliniyordu (59,60). Aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃'ün sadece kan basıncını düzenleyici rolü olmayıp, renin salgılanmasının düzenlenmesi ve aynı zamanda ateroskleroza eşlik eden inflamasyon cevabının hazırlanması ve kardiyak vasküler kasların fonksiyonunun modülasyonunda da etkili olduğu gösterilmiştir (2,3,21,59,60).

2.6.Vitamin D ve kronik böbrek yetmezliği:

KBY hastalarında Vitamin D eksikliği riski yüksektir. Böbrek yetmezliği aktif vitamin D düzeylerinde bir eksiklikle sonuçlanmaktadır. Bu eksiklik organ fonksiyonlarında ve metabolizmada bozukluklara sebep olmaktadır. Vitamin D'nin aktif formları ile tedavi; kemik ve mineral metabolizmasındaki anormallikleri, immün bozuklukları, kardiyak fonksiyonları düzeltmektedir. 25(OH)D, 1 α hidroksilaz ile renal dokularda aktifleşir. KBY'de bu aktivasyon bozulur. Klasik hedef organlar; böbrek, barsaklar, paratiroid bezi ve kemiktir. Ancak vitamin D'nin reseptörleri pek çok dokuda bulunmaktadır. İmmün sistem, kalp, arterler, endokrin organlar, karaciğer, beyin bunlardan bazılarıdır. Bu hastalar rutin olarak 1,25(OH)₂D₃ veya bunun bir aktif analogunu; kalsiyum homeostasisini düzeltmek ve şiddetli sekonder hiperparatiroidizm riskini azaltmak için kullanılmaktadırlar (16,26). Wong ve ark (61) KBY hastalarında PTH seviyelerinin 25(OH)D düzeylerine bağlı olduğunu ve 25(OH)D düzeyleri 30 ng/ml'nin üzerinde olduğunda bir plato çizdiğini göstermişlerdir. Bu yüzden dolaşımdaki 25(OH)D düzeyinin KBY hastalarında en az 30 ng/ml olmasının şiddetli hiperparatiroidizm riskini azalttığı söylenebilir. KBY'de elektrolit metabolizması anormalliklerinden; Ca ve P bozuklukları vitamin D ve PTH'u kuvvetli bir şekilde etkilemektedir. Ca ve P metabolizması kemik metabolizması ile ilişkilidir ve bunların anormallikleri KBY'de renal osteodistrofi gelişimine eşlik etmektedir. Bu anormallik GFR 70 ml/dk olduğu anda başlar ve renal fonksiyon kaybı devam ettikçe ilerler (62-65). Serum vitamin D metabolitleri birçok böbrek fonksiyonları ve intestinal absorpsiyonda yer almaktadır (62-64,66). KBY'de bu faktörler birbirleriyle bağlantılıdır. Her ne kadar vitamin D'nin aktif formunun KBY'de azaldığı (67-78) bilinse de diyalize girmeyen çok sayıda hastada yapılmış birkaç çalışmada vitamin D metabolitlerinin düzeyi çalışılmıştır (79-82).

Son zamanlarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde **diyabete** bağlı oluşan nefropati KBY'nin en önemli sebeplerinden birisi olmuştur. Diyabette vitamin D metabolizma anormallikleri yayımlanmıştır (83-90). KBY'nin komplikasyonları içinde vitamin D anormalliklerine pek çok faktör katkıda bulunur. Mineral iyon bozuklukları ve kemik metabolizma bozuklukları PTH-vitamin D aksındaki bozukluklara bağlı olarak oluşur (91).

KBY hastalarında kısıtlı sayıdaki çalışmada düşük seviyelerde 25(OH)D düzeyi saptanmıştır (92,93).

Böbrek fonksiyonlarının normal olduğu hallerde, serum 25(OH)D seviyelerinde gerileme, böbrek ve diğer dokuların substratı olan kalsitriolde azalmaya, sekonder hiperparatiroidizme, kemik mineral dansite kaybına, kalça kırık riskinde artışa, böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak sebep olmaktadır. (94-103) KBY hastalarında parathormon ve vitamin D aksı kalsiyum-fosfor homeostasisinde santral bir rol oynamaktadır (104). Vitamin D'nin vücut havuzunun ölçüsü serum 25(OH)D düzeyidir (99).

Vitamin D pekçok nonkalsemik fonksiyonuyla da bilinir (105,106). Özellikle Vitamin D metabolizması insülin direnci gelişiminde etkilidir ve vitamin D eksikliği diyabet ve metabolik sendrom riskini artırır (107-109). Ancak moleküler mekanizmaların daha fazla aydınlatılmaya ihtiyacı vardır(110).

Kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikler esansiyel hipertansiyon gelişiminde ve patogenezinde önemli rol oynayabilmektedir (9). McCarron (111) tedavi almayan non obez esansiyel hipertansiyonlu hastalarda normal kişilere göre daha düşük serum iyonize kalsiyumu olduğunu göstermiştir. Rennie ve ark (111) kalsiyum ve kan basıncı arasındaki ilişkinin hipertansif hastalarda onların renin düzeylerine bağlı olduğunu, düşük reninli hastalarda daha düşük iyonize kalsiyum olduğunu ve tersine yüksek reninli hastalarda daha yüksek iyonize kalsiyum değerleri olduğunu göstermiştir. Serum PTH konsantrasyonunda artma, normal renal fonksiyonu olan hastalarda serum fosforunda düşmeye eşlik etmiştir.

Grobbe ve ark (111) genç hipertansif erkek hastalarda serum PTH konsantrasyonunun kan basıncı ile direkt ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışma vücut ağırlıkları düzeltildikten sonra yapılmıştır. Öte yandan primer hiperparatiroidizmli hastalarda hipertansiyon ortak bir bulgudur. Her ne kadar PTH'nun primer hiperparatiroidizmde hipertansiyona yol açma mekanizması tam net değilse de birçok çalışmada PTH'nun kendisinin bir vazodilatör ajan gibi davrandığı, hem in vivo hem in vitro çalışmalarda hipertansif ratlarda doz bağımlı olarak kan basıncını düşürdüğü kullanılan modellerde gösterilmiştir. Buna dayanarak PTH'un norepinefrin ve anjiotensin 2'nin pressör etkisini antagonize ettiği söylenebilir. Mümkündür ki; hiperkalsemi primer hiperparatiroidizmde hipertansiyonun sebebi olabilir. Bazı çalışmalarda ratlarda hem PTH'nun ve hem de hiperkalseminin hipertansiyonun hazırlayıcı faktörleri olduğu öne sürülmüştür (111).

1,25 dihidroksi kolekalsiferolün kan basıncı üzerinde önemli bir regülasyon görevi gördüğü kanısı hakimdir. 1,25(OH)₂D₃ reseptörlerinin rat aortasında, vasküler düz kaslarda, ve kardiyak kas hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. Erkek spontan hipertansif ratlarda düşük

serum 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonu, yüksek PTH, düşük serum iyonize kalsiyum ve fosfora rağmen 1,25(OH)₂D₃ metabolizmasındaki disregülasyon gösterilmiştir. Jejunal kalsiyum emiliminde azalma ve düşük kemik mineral yoğunluğu spontan hipertansif ratlarda kontrol grubu ile kıyaslanınca gözlemlenmiştir. Serum 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonu tedavisiz hipertansiyon hastalarında kontrol grubu ile kıyaslanınca düşük saptanmıştır. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada glukoz tolerans bozukluğu olan hipertansif hastalarda D vitamini tedavisi kan basıncında anlamlı bir düşmeye yol açmıştır. Bu hastalarda serum PTH ve magnezyum konsantrasyonunda anlamlı bir azalma saptanmıştır. Yazarlar hipertansiyondaki baskılanmanın muhtemelen hiperparatiroidizmdeki supresyona bağlı olduğunu vurgulamışlardır. Başka bir çalışmada aynı otörler D vitamini tedavisinin orta düzeyde primer hiperparatiroidizmlili ve orta düzeyde hiperkalseminin olduğu hastalarda diyastolik hipertansiyonu düzelttiğini göstermişlerdir (112).

Son Ulusal Böbrek Vakfı Kılavuzuna göre KBY evre 3 ve 4 olup (GFR 15-60 ml/dk) PTH yükselmesi olan hastalara 25(OH)D konsantrasyonunun ölçümü önerilmektedir. 25(OH) D konsantrasyonunun 75nmol/lt (30ng/ml)'nin altında olduğu tüm hastalara PTH'ü azaltmak için ilave önerilmektedir (112).

Renal transplantasyonlu hastalarda post transplantasyon aylardan sonraki dönemde bile PTH yüksek olmaktadır. Ulusal böbrek vakfı kılavuzu aynı tedaviyi bu hastalar için de önermektedir. Renal transplantasyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada 25(OH)D düzeyi 27,3% hastada 40 nmol/lt'nin ve 75,5% hastada 75nmol/lt'nin altında saptanmıştır. PTH düzeyleri de Ulusal Böbrek Vakfının kılavuzuna göre 73,8% hastada KBY evre 3'de sayılan hastaların düzeyinde görülmüştür. Yani 25(OH)D düzeyi ile GFR hızı ve PTH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır(113). Başarılı renal transplantasyonlu hastalarda renal osteodistrofi süregelen bir problemdir. Bunun gelişiminde major faktör persistant hiperparatiroidizmdir ve vitamin D ilavesi hiperparatiroidizmi olup serum 25(OH)D seviyeleri 75nmol/lt altındaki hastalarda önerilmektedir(113).

MATERYEL VE METOD

Çalışmamıza poliklinikte takip edilen, böbrek fonksiyonu normal sınırlarda olan 23 kontrol hastası, 33 poliklinikten takip edilen kompanse böbrek yetmezliği olan hasta ve Başkent Üniversitesi Alanya hastanesi diyaliz ünitesinde diyalize giren 38 kronik böbrek yetmezliği olan hasta dahil edildi. Bu çalışmaya herhangi bir malign hastalığı, diyabeti, kronik inflamatuvar hastalığı, ağır karaciğer hasarı, vasküler giriş yeri problemi olmayan ve son bir aydır oral ve parenteral aktif D vitamini kesilen hastalar alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, böbrek fonksiyon testi, açlık ve tokluk kan şekeri, LDL, HDL, trigliserid , 25(OH)D, CRP, albumin, kalsiyum, fosfor, PTH düzeyi kayıt edildi ve alındı.

Hastalardan 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda; tüm biyokimyasal parametreler Roche/Hitachi Modular P otoanalizöründe, Parathormon two-site chemiluminescent enzyme-labeled immunometric yöntemle çalışıldı. 25(OH)D basit isocratic HPLC analiz yöntemiyle, UV engellenmesi ile Ankara Başkent Üniversitesi Laboratuvarlarında çalışıldı. 20 ng/ml altındaki değerler eksiklik olarak kabul edildi(1).

Hemodiyaliz tedavisi bikarbonatlı tamponlu diyaliz solüsyonu ve hemofan zarlar kullanılarak uygulandı. Diyaliz süresince hastaların kan akımı 300-350 ml/dk olarak tutuldu ve diyaliz süresi 4-5 saat olarak standardize edildi. Hemodiyaliz seansının hastaların Kt/V değeri en az 1,4 olacak şekilde ayarlanması planlandı. Diyaliz hastalarından tetkik edilecek parametrelerin tayini için kan örnekleri hafta başı ilk diyaliz seansı öncesi alındı.

Aşık arteroskleroza olan böbrek hastaları; kompanse böbrek hastalarının ve hemodiyaliz hastalarının geriye dönük taranmasıyla tespit edildi. Geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya unstabil angina pectoris öyküsü olan, pozitif anjiyo bulgusu olan, ekoda aort kapağında aterom plağı bulunan, anjinası olup miyocard perfüzyon sintigrafisi pozitif bulunan, periferik arteroskleroza olan, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü olan, direkt grafide kalsifikasyonu tespit edilen, ekoda duvar motilite bozukluğu olan hastalar aşık arteroskleroz grubundan kabul edildi.

Çalışmamızda istatistiksel analiz SPSS 11.0 for Windows ile yapıldı. Veriler ortalama \pm SD ya da yüzde olarak verildi. İstatistik değerlendirmeler Pearson Chi square testi, Post Hoc, Univariate Logistic Regresyon, Multivariate Logistic regresyon, Blackward Stepwise ve Pearson Correlation testleri kullanılarak yapıldı. Karşılaştırma sonucu bulunan $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamıza kompanse böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ve kontrol grubu olmak üzere toplam 94 hasta dahil edildi. Kompanse böbrek yetmezliği grubu 33 kişi (21 erkek, 12 kadın yaş ortalaması 65.9 ± 11.1 yıl (34-80 yıl)), Hemodiyaliz hastası grubu 38 kişi (21 erkek, 17 kadın, yaş ortalaması 60.2 ± 16.8 yıl (25-92 yıl)) ve kontrol grubu 23 kişi (11 erkek, 12 kadın, 55.3 ± 12.0 yıl (41-79 yıl))'den oluşuyordu. Erkekler genel toplamda 53 kişi (%56.4) ve kadınlar, 41 kişi (%43.6) idi. Cinsiyete göre gruplar arasında farklılık yoktu ($p=0.495$). Yaş grupları arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.021$). Yaşa bağlı alt grup karşılaştırmaları yapıldığında kontrol grubu ile kompanse böbrek hastalığı grubunda yaşa bağlı anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.017$). Bütün gruplarda yaş ortalaması 55'in üzerinde olduğu için aradaki farklılığın çalışmayı etkilemeyeceği düşünüldü. Kontrol grubu ile diyaliz hastaları arasında ve kompanse grup ile diyaliz hastaları arasında ise yaş ortalaması anlamlı farklılık göstermiyordu (sırasıyla $p=0.377$ ve $p=0.203$). Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri tablo 1'de, genel tanımlayıcı özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri

	Kadın/Erkek	Kadın Yaş Ortalaması (yıl)	Erkek Yaş Ortalaması (yıl)
KONTROL	12/11	$54,9 \pm 11,6$ yıl	$55,7 \pm 12,9$ yıl
KBH	12/21	$67,7 \pm 7,5$ yıl	$64,9 \pm 12,7$ yıl
KBY	17/21	$59,8 \pm 18,5$ yıl	$60,5 \pm 15,8$ yıl

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların genel tanımlayıcı özellikleri.

	Mean ± Sd		
	KONTROL	KBH	KBY
Albumin(g/dL)	4.86 ± 0.22	4.40 ± 0.48	3.97 ± 0.63
CRP(mg/L)	4.37 ± 4.21	6.71 ± 10.05	17.10 ± 24.12
PTH(pg/mL)	83.95 ± 50.54	189.72 ± 120.52	297.65 ± 244.53
Ca(mg/dL)	9.11 ± 0.34	8.70 ± 0.61	8.90 ± 0.80
P(mg/dL)	3.55 ± 0.48	3.86 ± 0.64	4.97 ± 1.61
LDL(mg/dL)	125.39 ± 29.96	112.96 ± 32.69	118.65 ± 42.73
HDL(mg/dL)	52.82 ± 9.13	47.00 ± 12.64	44.15 ± 9.70
Trig.(mg/dL)	141.86 ± 115.88	138.78 ± 55.79	165.78 ± 78.80
AKŞ.(mg/dL)	92.60 ± 8.30	97.36 ± 12.14	94.81 ± 15.03
25(OH)D (ng/mL)	27.60 ± 12.42	23.12 ± 8.50	21.61 ± 10.10

Gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu Anova testi ile tespit edildikten sonra (p=0.021), Post Hoc Tukey istatistiksel yöntemi ile alt grup farkları araştırıldı (Tablo 2). Alt grup incelemelerinde, albumin, CRP, PTH, fosfor, HDL ve vitamin D düzeyi açısından farklılıklar olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0.000 ,p=0.007, p=0.000,p=0.000, p=0.011, p=0.010). Serum albumin değerleri arasında kontrol grubu ile kompanse ve hemodiyaliz grubu arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0.003, p=0.000). Ayrıca kompanse ve hemodiyaliz grubu albumin düzeyi arasında anlamlı farklılık bulundu (p=0.002). CRP açısından kontrol - hemodiyaliz grubunda ve kompanse - hemodiyaliz grubu arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi (sırasıyla p=0.014, p=0.035). PTH açısından kontrol- hemodiyaliz grubunda ve kompanse- hemodiyaliz grubunda farklılıklar tespit edildi (sırasıyla p=0.000, p=0.028). Fosfor açısından kontrol - hemodiyaliz grubunda p=0.000, hemodiyaliz- kompanse grupta p=0.000 olarak bulundu. HDL açısından kontrol ve hemodiyaliz grubu arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.008).

Vitamin D düzeyi açısından hemodiyaliz grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu (p=0.010). (tablo 2)

Tablo 3:Çalışmadaki parametrelerin üç ayrı grupta karşılaştırılmaları ile çıkan anlamlı sonuçlar

	Sig.		
	KONTROL-KBH	KONTROL-KBY	KBY-KBH
Albumin(g/dL)	0.003	0.000	0.002
CRP(mg/L)	--	0.014	0.035
PTH(pg/mL)	--	0.000	0.028
P(mg/dL)	--	0.000	0.000
HDL(mg/dL)	--	0.008	--
VİT D EKSİKLİĞİ	--	0.008	--

Vitamin D eksikliği açısından gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı incelendi. Kontrol grubunda 5 kişide (%12.2), kompanse grupta 13 kişide(%31.7), ve hemodiyalize giren grupta 23 kişide (%56.1) olmak üzere toplam 41 kişide vitamin D eksikliği tespit edildi. Vitamin D eksikliği oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (p=0.008).

Çalışmanın bu bölümünde kontrol grubu çıkarıldı ve böbrek yetmezliği olan hastalar bir grup altında böbrek hastaları olarak birleştirildi. Vitamin D eksikliği olan ve olmayan gruplar ayrıldı. Vitamin D eksikliği olan grupta C Reaktif Protein düzeyleri daha yüksek (p=0.008), albumin düzeyleri daha düşük (p=0.005) bulundu. Ayrıca vitamin D eksikliği olan ve olmayan gruplarda PTH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.183) Ancak vitamin D eksikliği olan ve olmayan grupta PTH düzeyi 150'nin altında ve üzerinde olarak kendi aralarında tekrar gruplandırılarak incelendiğinde bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptandı (p=0,000). (Tablo 4)

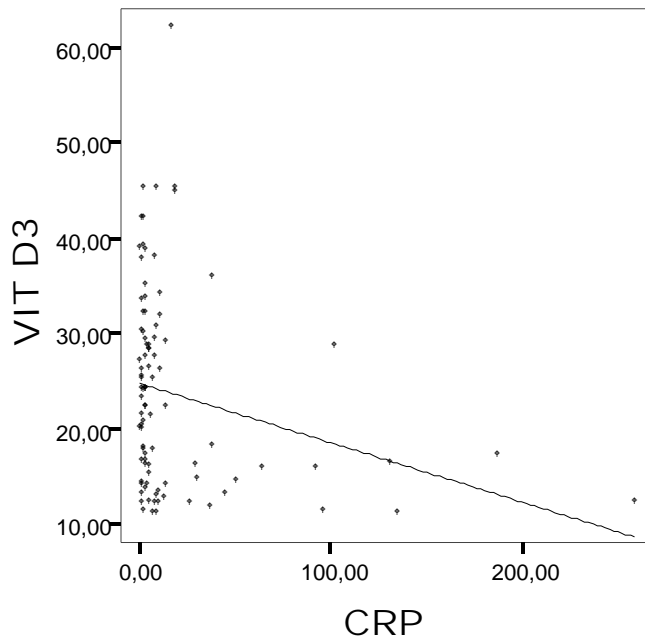
Vitamin D eksikliği olan grupta %28 hastada PTH değeri 150'nin altındayken vitamin D eksikliği olmayan grupta %54 hastada PTH değeri 150'nin altındaydı.

Tablo 4: Vitamin D eksikliği olan ve olmayan böbrek hastalarında CRP, Albumin ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması.

	VİT D EKSİKLİĞİ OLAN GRUP(n= 36)	VİT D DÜZEYİ NORMAL OLAN GRUP(n= 35)	p
CRP(mg/L)	18,92 ± 25,76	6,22±7,42	0,008
ALBUMİN(mg/L)	4,09 ± 0,57	4,40 ± 0,47	0,005
PTH(pg/mL)	289,20 ± 224,10	219,07 ± 188,62	0,183
PTH 150 ↑ (n: 26)	346,11 ± 217,62(n=26)	352,43±201,04(n=16)	0,000
PTH 150 ↓ (n: 10)	105,47 ±35,56(n=10)	98,91±41,64(n=19)	

CRP ile albumin düzeyleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulundu (p=0,000). Serum CRP düzeyleri ile HDL düzeyleri arasında ters yönde zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi (p=0.035). PTH düzeyleri ile serum albumin ve kalsiyum düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edildi (p=0.015, p=0.001). Serum CRP ve fosfor değerleri arasında kuvvetli bir pozitif ilişki tespit edildi (p=0.001)

Kompanse böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz hastaları arasında vitamin D ve PTH düzeyleri açısından anlamlı bir negatif korelasyon tespit edildi (p= 0.003).



Şekil 1. Regresyon analizi kullanılarak vitamin D ve CRP değerlerinin karşılaştırılması.

Vitamin D düzeyleri ile CRP, albumin ve HDL düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi (p=0.032 p=0.016, p=0.057). Serum albumin seviyesi ile kalsiyum ve HDL düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0.002, p=0.011).

Hastaları CRP'si 10 ve üzerinde olanlar ile 10'un altında olanlar olarak 2 gruba ayırdığımızda CRP'si 10 ve üzerinde olan 16 kişide (%44.4) vitamin D eksikliği saptanırken CRP'si 10'un altında olan 20 kişide (%55.6) vitamin D eksikliği vardı. Buna göre CRP'si 10'un üzerinde olanlar ile 10'un altında olanlar arasında vitamin D eksikliği açısından anlamlı fark bulundu (p=0.026).

Albumin düzeyi 4 ve altında olan böbrek hastalarıyla 4 ve üzerinde olanları vitamin D eksikliği açısından karşılaştırdığımızda; albumini 4'ün altında olan 16 kişide (%44.4), albumini 4'ün üzerinde olan 20 kişide (%55.6) vitamin D eksikliği saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (P=0.026).

Tablo 5: Vitamin D eksikliği açısından risk faktörlerinin univariate logistik regresyonda değerlendirilmesi.

	sig	Exp B	95% CI	
			Lower	Upper
YAŞ(yıl)	0.975	0.999	0.968	1.032
LDL(mg/dL)	0.239	0.992	0.980	1.005
HDL(mg/dL)	0.039	0.951	0.907	0.997
TRIG(mg/dL)	0.353	0.997	0.990	1.004
Ca(mg/dL)	0.946	1.022	0.535	1.953
P(mg/dL)	0.327	1.192	0.839	1.693
CRP 10 ↑ (mg/L)	0.016	3.867	1.290	11.589
Alb 4 ↓(g/dL)	0.008	4.800	1.516	15.199

Vitamin D eksikliği açısından risk faktörlerini Univariate Logistik Regresyonda değerlendirdiğimiz zaman , HDL (p=0.039) , CRP (p=0.016), albumin (p=0.008) değerleri ile anlamlı ilişki tespit edildi (p<0.05) (Tablo 5).

Aşık arterosklerozlu böbrek yetmezliği hastaları ile vitamin D eksikliği karşılaştırıldığında, aşık arteroskerozu olan 24 kişide (hastaların %66.7'si) vitamin D

eksikliği pozitif saptandı (p=0.003). Aşık arterosklero zu olan ve olmayan böbrek hastaları arasında vitamin D eksikliği açısından anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p=0.003). Aşık arteroskleroz risk faktörlerini Multivariate Logistic Regresyonda değerlendirdiğimizde cinsiyet ve vitamin D eksikliğinin etkin olduğu bulundu (sırasıyla p=0.028, p=0.002) (Tablo 6).

Tablo 6:Ateroskleroz risk faktörlerinin multivariate logistik regresyonda değerlendirilmesi sonuçları

	sig	Exp B	95% CI	
			Lower	Upper
CİNS	0.028	0.022	0.058	0.848
YAŞ(yıl)	0.216	0.972	0.929	1.017
LDL(mg/dL)	0.067	1.017	0.999	1.036
HDL(mg/dL)	0.989	1.000	0.944	1.060
TRIG.(mg/dL)	0.783	1.001	0.992	1.011
Ca(mg/dL)	0.573	1.310	0.512	3.353
P(mg/dL)	0.711	0.916	0.577	1.455
PTH(pg/mL)	0.500	1.001	0.998	1.005
CRP 10 ↑(mg/L)	0.263	0.296	0.035	2.494
Alb 4 ↓(g/dL)	0.281	3.381	0.369	30.939
VİT D EKSİKLİĞİ	0.002	9.186	2.331	36.199

Vitamin D eksikliği risk faktörlerini Blackward Stepwise ile değerlendirildiğinde ise albuminin 4'ün altında olması tek başına risk faktörü olarak gözlendi (p=0.008).

TARTIŞMA

Total vücut vitamin D havuzunu serum 25(OH)D konsantrasyonu en iyi şekilde yansıtan parametredir. Evre 3-4 KBY hastalarında düşük seviyelerdeki 25(OH)D düzeyleri 1,25(OH)₂D₃ (**kalsitriol**) sentezini sınırlayarak sekonder hiperparatiroidizm oluşumunda rol oynar (94). Normal renal fonksiyonlu kişilerde, 25(OH)D düzeyi çok düşük **olmadıkça kalsitriol** sentezi etkilenmez (95,96). Bozulmuş renal fonksiyonlu hastalarda birçok çalışmada gösterildiği gibi 25(OH)D ile kalsitriol düzeyleri arasında direkt bir korelasyon vardır (97,98).

Avrupa'da 25(OH)D konsantrasyonu ve yaşanan yerin arz derecesi yani enlem ve boylam arasında anlamlı bir ilişki vardır (107). Arz derecesi, güneş ışığına maruziyetle 25(OH)D konsantrasyonunu etkilemektedir. Populasyon çalışmalarına dayanarak değişik bölgelerde çeşitli alt ve üst limitler ortaya çıkmıştır, bu limitler gerçek vücut ihtiyacını göstermemektedir çünkü tanımlanmış limitlerin içindeki hastalarda hipovitaminosis D ve sekonder hiperparatiroidi saptanmıştır. Hipovitaminosis D'nin diğer bir tanımlamasını 25(OH)D ve PTH konsantrasyonuna dayanarak Malabanan ve ark yapmıştır (107). Her ne kadar Chapuy ve ark (108)'nin yaptığı bir çalışmada serum 25(OH)D konsantrasyonu 31ng/ml'nin üzerinde olduğunda PTH düzeyi 36 pg/ml'de stabil hale gelerek bir plato çizmiş ise de Malabanan, Holick ve ark (107) hipovitaminosis D için daha konservatif bir değer olan 20 ng/ml'yi seçmişlerdir. Vitamin D eksikliği ve yetmezliği KBY hastalarında K/DOQI kılavuzunda şöyle değerlendirilmiştir ; 30 ng/ml üzeri olan değerler yeterli olarak kabul edilmiştir. 16-30 ng/ml arası değerler vitamin D yetersizliği, 15 ng/ml altı değerler eksiklik , 5-15 ng/ml arası değerler hafif eksiklik, 5 ng/ml altı değerler şiddetli eksiklik olarak tanımlanmıştır (104). Bizim çalışmamızda vitamin D eksiklik sınırı 20 ng/ml olarak kabul edilmiştir (1).

Biz bu çalışmada Alanya gibi güneşe maruziyet şansı çok fazla olan bir bölgede hemodiyalize giren böbrek hastaları ile yine aynı bölgede takipte olan kompanse böbrek hastalarında vitamin D düzeyleri ile inflamasyon ve aşık arterioskleroz arasında bir ilişki olup olmadığını göstermeye çalıştık. Bunun için 38 hemodiyaliz hastası, 33 kompanse böbrek hastası ve kontrol grubu olarak böbrek fonksiyonları normal olan 23 nondiyabetik hasta seçildi. Bu hastalar arasındaki bayan hastalardan bir kısmı sosyokültürel ve geleneksel olarak güneşe maruziyeti kısıtlayacak şekilde giyim tarzına sahipti. Biz bu hastaların giyim tarzından dolayı D vitamini eksikliği açısından ilave bir risk artışına sahip olup olmadıklarını

araştırmayı amaçladık. Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalardaki malnutrisyon-inflamasyona bağlı artmış mortalite riskinde ve artmış kardiyovasküler ölüm riskinde bu hastalarda sıklıkla görülen vitamin D eksikliğinin etkin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Vitamin D ve progresif böbrek hastalığının arasındaki bağlantı, vitamin D'nin hücre farklılaşması ve regülasyonu ile ilişkisi olmasından kaynaklanabilir. İlginç olan bir bulgu da, vitamin D desteğinin podosit kaybını ve hipertrofiyi azaltması yoluyla hayvan çalışmalarında, ratlarda, böbrek kitlesinde ve dokusunda klasik böbrek yetmezlik progresyon modellerinde böbrek yetmezliğini önlemesidir. D vitamini T lenfosit ve monosit gibi immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarının modülasyonu ve böbrek hastalığına eşlik eden immünolojik reaksiyonların devamlılığını düzenler (130). Yapılan pek çok çalışmada aktif D vitamini tedavisinin monositlerden ve lenfositlerden sitokinlerin salınımını azalttığı gösterilmiştir. İntravenöz veya oral yükleme kalsitriol tedavisinin IL-6 ve IL-1 β 'yi hemodiyaliz hastalarında suprese ettiği gösterilmiştir (126,127).

Choncholl ve Scragg'ın yaptığı çalışmada (129) yazarlar çok net bir şekilde 25(OH)D'nin üremik hastalarda böbrek fonksiyonları ciddi kayba uğradığında (GFR 15-29) azaldığını göstermişlerdir. Bu grupta böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ve böbrek fonksiyon kaybı hafif olan bireyler karşılaştırıldığında bunlarda D vitamini düzeyinin normal olduğu görülmüştür. Öte yandan Choncholl ve Scragg'a göre vitamin D eksikliği üremik hastalarda hastalığın derecesine bağlıdır. Lucas ve ark 17 kompanse böbrek yetmezliği hastasında serum vitamin D konsantrasyonunda hafif bir azalma saptamıştır (128). Aynı şekilde Pitts ve ark ile Portale ve ark GFR'si 40-90 arasında olan hastalarda benzer sonuçlar almışlardır (128). Biz de böbrek fonksiyonları normalden hemodiyaliz hastalarına doğru gidildikçe D vitamini eksiklik oranının arttığını, hastaların böbrek fonksiyonları bozuldukça vitamin D düzeyinin azaldığını ve hemodiyaliz hastalarında ise en düşük seviyeye indiğini gözlemledik.

1,25(OH) $_2$ D $_3$ eksikliğinin en büyük sebebi hiperfosfatemidir. Bu böbrekte 1,25(OH) $_2$ D $_3$ düzenlenmesini azaltır veya tamamen engeller. Bu yüzden bu hastalarda diyetdeki fosfor kısıtlanmalı ve bir fosfor bağlayıcı ajan kullanılmalıdır (17). Gonzales ve ark (104) Birleşik Devletler dışındaki hastalarda yaptıkları çalışmada (97,98,104) paralel olarak diyalize girmeyen bozulmuş renal fonksiyonlu hastalarda yüksek prevalansda vitamin D yetersizliği ve eksikliği tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre nondiyaliz KBY hastalarında düşük 25(OH)D düzeyinin sebebi tam anlaşılammıştır. Gonzales ve ark (104) renal disfonksiyonun hipovitaminosis D için risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Uzun süreli

nefrotik düzeyde proteinüri ile takip edilen hastalarda üriner vitamin D bağlayan protein kaybına bağlı olarak vitamin D eksikliği gelişme riski vardır (104). Ancak bu KBY’de vitamin D eksikliğindeki tek faktör değildir, çünkü nefrotik düzeyde proteinürisi olmayan hastalarda da 25(OH)D düzeyi yetersiz bulunmuştur (104). Gonzales ve ark’nın yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği evre 1-5 arasındaki hastaların düşük serum 25(OH)D düzeyleri, düşük serum albumin düzeyleri ile korele idi ve en düşük serum albumin seviyeleri nefrotik hastalarda görüldü. Bu bulgular hipoalbumineminin malnutrisyona ve zayıf vitamin D alımına bağlı olabileceğini, bunun da düşük 25(OH)D seviyelerine sebep olabildiğini göstermiştir. Diyetteki fosforun kısıtlanması nedeniyle mandra ürünlerinden zengin gıdaların da alımının azalması vitamin D eksikliği oluşumunda rol oynayabilir.

Böbrek hastalarında düşük 25(OH)D düzeyi olmasının bir başka olası sebebi, üremik hastalarda tariflenen 25(OH)D’nin fotobiyosentezinin bozulması olabilir. Gonzales ve ark’nın çalışmasında (104) vitamin D eksikliği; **diyalize** giren KBY hastalarında girmeyenlere oranla, daha sık ve şiddetli olarak görülürken yazın bu test tekrarlandığında vitamin D düzeyleri daha yüksek tespit edilmiş. Bu bulgular vitamin D eksikliği için azalan güneş ışığına maruziyetin, hemodiyaliz popülasyonunda diyetle alımın azalmasından daha yüksek risk faktörü olduğunu göstermektedir. Biz de bayan böbrek hastalarında güneşe maruziyeti sorguladık. Alanya iklim olarak güneş maruziyeti çok fazla olan bir merkez olmasına rağmen sosyokültürel faktörlere bağlı olarak giyim tarzı kapalı bayan hastalarda, kapalı olmayan bayanlara göre vitamin D eksikliği anlamlı olarak daha fazla idi. Bu bulgu bizi; güneşe maruziyet açısından kapalı bayan hastaların periyodik olarak vitamin D düzeyleri ile takibi ve eksiklik saptanan hastaların daha erken replasman tedavisine başlamamız için uyarıcı olabilir. K/DOQI kılavuzuna göre (94) KBY evre 3 ve 4 hastalarda hiperparatiroidizm varsa vitamin D replasmanı öneriliyor. Önerilen dozda çok düşük toksisite riski olsa da vitamin D eksikliği olan sekonder hiperparatiroidizmlili hastalarda vitamin D replasman tedavisi birinci basamak tedavidir (104).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların sayısı hızlı bir artış göstermektedir. Tedavideki gelişmelere rağmen bu hastalarda yüksek mortalite hala söz konusudur. Kronik inflamasyon varlığı ve protein enerji malnutrisyonu bu mortaliteden sorumlu başlıca faktörlerdir. İnflamasyon diyalize giren hastalarda oldukça yaygındır ve prevalansı %60’a kadar varabilmektedir (114). İnflamasyon aterosklerozda anahtar rol üstlenen patojenik mekanizmadır. Aterojenik plakların inflamasyonla oluştuğu iyi bilinmektedir (46). CRP pek çok çalışmada kardiyovasküler hastalık göstergesi ve uzun dönem survey konusunda bir belirteç olarak tanımlanmıştır (46). Biz de kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyalize giren

ve henüz diyaliz ihtiyacı olmayan **kompanse** dönemdeki hastalarda vitamin D eksikliği ile kronik inflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık. CRP akut faz reaktanı olarak karaciğerde sentezlenir. Plazma CRP düzeyleri akut hastalık yokluğunda düşüktür ancak inflamatuvar reaksiyon varlığında 1000 kata kadar yükselebilir. Yükselmiş bir CRP konsantrasyonu altta yatan sistemik inflamasyonun sensitif bir göstergesidir. Serum CRP düzeyleri hemodiyaliz hastalarında anlamlı olarak yüksektir ve kronik inflamasyonun bir göstergesidir. Diyaliz hastalarında serum CRP'nin artması ve serum albumin düzeyinin düşmesi morbidite ve kardiyovasküler mortalitenin kuvvetli bir işaretidir. Bazı çalışmalarda CRP düzeyi ile serum albumin düzeyinin korele olduğu gösterilmiştir (115). Bazı çalışmalarda ise hemodiyaliz hastalarında CRP ile serum albumin arasında korelasyon saptanmamış, serum CRP ile serum fosfor arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır (116,117). Üremik malnutrisyon ve kronik inflamasyon sıklıkla KBY hastalarında beraberlik teşkil eder (118). Stevinkel ve ark (119) bu beraberliği henüz diyalize girmeyen böbrek hastalarında göstermiştir. 109 hastanın %44'ü orta derecede protein–kalori malnutrisyonu, %32'si inflamasyonun belirteçleri bakımından pozitif ve CRP'leri yüksekti (119). Qureshi ve ark kronik hemodiyaliz hastalarında, orta derecede malnutrisyon olan vakalarda, normal hemodiyaliz hastalarına göre 4 kat yüksek kronik inflamasyon bulgusu (CRP>20mg/dl) saptamışlardır (120). Üremik malnutrisyon ve kronik inflamasyon beraber olduğunda morbidite ve mortalitede tek tek olduğundan daha fazla bir artış olur (121-123). Fujino ve ark 389 hemodiyaliz hastasında CRP ile beden kitle endeksi değişikliklerinin ters korele olduğunu bulmuşlardır (124). Iseki ve ark. 163 diyaliz hastasında CRP düzeylerini çalışmışlar ve hastaları CRP'si<10 ve CRP'si>10 olarak iki gruba ayırmıştır. CRP>10 olan grupta serum albumini daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda serum albumin düzeyleri ile CRP düzeyleri böbrek hastalarında negatif korele bulundu. Bizim hastalarımız diyalize giren ve henüz girmeyen iki grup hastadan oluşuyordu. Çalışmanın bu bölümünde böbrek hastalarında inflamasyon ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi araştıracağımız için kontrol hastalarını çalışmanın dışına çıkardık. Ayrıca serum vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda serum albumini düşük ve serum CRP düzeyleri de daha yüksek tespit edilmiştir. CRP'nin yüksek olduğu hastalarda albuminin düşük olması da literatürle uyumludur (119).

Nasri ve ark sekonder hiperparatiroidizm ile birlikte inflamasyon ve hemodiyaliz hastalarındaki hiperfosfatemiyi pozitif korele bulmuşlardır (117).Plazma 25(OH)D seviyeleri ile serum CRP arasında negatif beraberlik bulmuşlardır. İlginç olarak yüksek PTH ve yüksek fosfor düzeylerine sık olarak vitamin D eksikliği eşlik etmiştir (46). Hemodiyaliz

hastalarında hiperfosfatemi, kontrolsüz sekonder hiperparatiroidizme, yüksek serum PTH seviyelerine ve yüksek serum CRP düzeylerine eşlik etmiştir (125). Bu da sekonder hiperparatiroidizmin daha iyi kontrol edilmesi gereğini ortaya koymuştur. Biz de literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak hiperfosfatemi ve inflamasyonun göstergesi olan CRP'yi anlamlı pozitif korele bulduk. Hiperfosfatemi ile serum CRP yüksekliği arasındaki ilişki inflamasyon ve mortalite artışından fosfor kontrolü ile korunabileceğine işaret edebilir. Bizim tezimiz 25(OH)D konsantrasyonları ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi açıklamayı amaç edinmişti. 25(OH)D düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında ters korelasyon tespit edildi ve bu noktada literatürdeki bulgular bizi destekliyordu (117). Ayrıca vitamin D eksikliği olan grupta PTH düzeylerini 150'nin altında ve üzerindeki değerler olarak iki ayrı grupta incelediğimizde ilginç olarak PTH düzeyi 150'nin altında olan 10 hasta tespit edildi . Vitamin D eksikliği olan grupta yaklaşık %28 hastanın PTH düzeyi 150'nin altındayken; vitamin D eksikliği olmayan grupta %54 hastanın PTH düzeyi 150'nin altındaydı. Bu da bize dinamik kemik hastalığı ile takip edilen böbrek hastalarında da ciddi şekilde D vitamini eksikliği olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda D vitamini düzeyi çalışmak yararlı olabilir çünkü bu hastalarda replasmanın olumlu-olumsuz etkilerine dair yeterli veri yoktur.

Klinik ve teorik veriler vitamin D'nin KBY hastalarında erken dönemde yararlı etkilerinin olduğunu göstermektedir. Vitamin D terapisi bu hastalarda takip edilmeli ve tedavinin sonucunda hedef düzeyde böbrek hastalığında ilerleme hızında bir yavaşlama olup olmadığı araştırılmalıdır. Önemli bir soru vitamin D tedavisinin kardiyovasküler ölüm üzerine olumlu bir etkisinin olup olmadığıdır. Shoji ve ark (131) 242 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada 162 vitamin D kullanan ve 80 kullanmayan hasta seçmişlerdir. Alfacalsidol kullanan grupta kardiyovasküler hastalıklar açısından kullanmayanlara göre anlamlı bir risk azalması saptanmıştır. Her iki gruptaki nonkardiyovasküler mortalite ise farklı saptanmamıştır.

Hiperfosfatemi ile hem hiperparatiroidizm ve hem de hiperparatiroidizme eşlik eden vasküler ve doku kalsifikasyonun artması kardiyovasküler hastalığı arttıran risk faktörleri ile korele bulunmuştur (47). Pek çok çalışmada vitamin D'nin KBY populasyonunda olası koruyucu rollerinden bahsedilmiştir. Bu çalışmalarda kalsitriol ve vitamin D analoglarının hemodiyalize giren hastalarda kardiyovasküler ve diğer sebeplerden mortalite üzerine etkisini araştırmışlar ve bu araştırmalarda vitamin D analoglarının ölüm riskini azalttığı bulunmuştur. Teng ve ark (132) 3 yıllık retrospektif olarak yaptıkları çalışmada 67.399 hemodiyaliz hastasını 1999 ve 2001 arasında taramışlardır. Buna göre parikalsitol verilen hastaların serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde kalsitriol verilenlerden daha az bir

yükselme olmuş ve daha az mortalite oranı ile sonuçlanmıştır. Böylece altta yatan koruyucu mekanizmaya bağlı olarak parikalsitol kullanımında anlamlı olarak daha düşük ölüm riski her düzeydeki kalsiyum, fosfor ve PTH'da rapor edilmiştir. Tentori ve ark (133) ise 8000 kişilik hemodiyaliz hasta grubunda kalsitriol, parikalsitol, doxerkalsiferol kullanımı ve hiç vitamin D tedavisi almayan grubu karşılaştırmıştır. Vitamin D tedavisi alan gruplar arasında anlamlı bir farklılık yokken, almayan grup ile alanlar arasında çok anlamlı bir fark tespit edilmiş. Vitamin D tedavisi almayan grupta mortalite hızında ciddi artma tespit edilmiş. Bu tedaviyi alan gruplar arasında kalsiyum açısından fark gözlenmemiştir. PTH düzeyi kalsitriol alan grupta diğer tedaviyi alan gruplara göre daha düşük çıkmıştır. Yine 242 kronik diyaliz hastasının alındığı bir çalışmada alfakalsidol kullanılmış ve kardiyovasküler ölüm riskinde kullanmayanlara kıyasla anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (131). Vitamin D eksikliği olan kişilere vitamin D takviyesi yapılırsa aterosklerotik plakların gerileyebileceği çalışmacılar tarafından öne sürülmüştür. Bu bulguların ışığında Watson ve ark. (46) serum vitamin D düzeyleri ile koroner kalsifikasyon arasında negatif bir korelasyon tespit etmişlerdir. Bu da vitamin D'nin aterogenezden koruyucu rolünü göstermiştir. Bütün bu çalışmalar vitamin D terapisinin diyaliz hastalarında koruyucu bir etkisinin olduğunu, vitamin D terapisi almayan hastalarla kıyaslandığında göstermiştir. Bizim çalışmamızda vitamin D eksikliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalık oranının ve aşikar ateroskleroz oranının arttığı tespit edildi. Bizim bu bulgumuz genelde literatür ile uyumlu idi. Vitamin D eksikliği kardiyovasküler kalp hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliğini artırıcı etkiye sahiptir (57,58). Vitamin D'nin kan damarı hasarını inflamatuvar süreci baskılayarak azalttığı, kardiyomiyosit hipertrofiyi ve proliferasyonu inhibe ettiği ve renin-anjiyotensin sistemi negatif yönde regüle ettiği gösterilmiştir (46). Bütün bu etkiler vitamin D'nin PTH üzerinde ve kalsiyum-fosfor düzeylerine olan etkisiyle eşit belki de daha önemlidir ve kardiyovasküler hastalıkların kontrolü açısından umut vericidir.

Vitamin D tedavisinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada etkili bir ajan mı yoksa bizzat ateroskleroza yol açan bir risk faktörü mü olduğunun kesin olarak ortaya konabilmesi için değişik klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde az da olsa vitamin D tedavisinin ateroskleroza yol açan bir faktör olabileceği konusunda yayınlar (45) olduğu için yapılacak bu çalışmalardan çıkacak sonuçlar son dönem böbrek hastalığında kardiyovasküler olayları anlayabilmek açısından önemlidir. Umuyoruz ki; gelecekte bu çalışmalardan elde edilecek sonuçlarla vitamin D tedavisinin sınırları netleşir ve böbrek hastalarının inflamasyon ile aterosklerotik kalp hastalıklarına bağlı mortalite ve morbidite riskinde azalma ile birlikte bu hastaların genel yaşam kalitesinde ciddi bir artış meydana gelir.

KAYNAKLAR

- 1)Michael F. Holick: Vitamin D for Health and in chronic kidney disease.Seminars in Dialysis - vol 18, No 4,2005.
- 2)Holick MF : Sunlight and viyamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 80(suppl): 1678 –1688 ,2004
- 3)Holick MF: Evolution, biologic functions, and recommended dietary allowances for vitamin D-In: Holick MF(eds). Vitamin D: Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications. Totowa, NJ:Humana Press, 1998:1-16
- 4)Palm TA:The geographical distrubition and aetiology of rickets. Practitioner XLV(4) :270-342,1890.
- 5)Huld Schinsky K: Hilung von Rachitis durch Kunstliche Hohensonne. Dtsch Med Wochenschr 45:712-713,1919
- 6)Hess AF, Unger LJ: The cure of infantile rickets by sunlight. JAMA 77:39-41,1921
- 7)Steenbock H,Black A:The reduction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light. J Biol Chem 61:408-422,1924
- 8)Hess AF, Weinstock M: Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultraviolet irradiation. J Biol Chem 62:301-313,1924
- 9)Nykjaer A, Dragun D, Walther D: An endocrin pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃.Cell 96:507-515,1999
- 10)Takeyama KI, Kitanaka S, Sato T,Kobori M , Yanagisawa J,Kato S :25_Hydroxyvitamin D₃ 1alfa –hydroxylase and vitamin D synthesis. Science 277:1827-1830,1977
- 11)Bouillon R: Vitamin D:from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications.In:Degroot LJ, Jameson JL,Burger HG(eds). Endocrinology. Philadelphia:WB Saunders, 2001:1009-1028
- 12)Holick MF:Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, hearth disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 79:362-371,2004
- 13)Naveh-Many T,Silver J: Regulation of parathyroid hormone gene expression and secretion by vitamin D. In Holick MF(ed) Vitamin D, Totowa, NJ: Humana Press,1999:217-218
- 14)Portale AA,Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr:Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxy-vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J Clin Invest 73:1580-1589,1984

- 15) Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Chou YHW, Riccardi D, Hebert SC: Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 333:234-240, 1995
- 16) Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto n, Emoto M, Kawagishi T, Shoji S, Okumo S, Kim M, Miki T, Morji H: Serum levels of 1,25-dihydroxy-vitamin D, 24-25-dihydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1019-1027, 1999
- 17) Takamoto S, Onishi T, Marimoto S, Imaraka S, Tsuchiya H, Seino Y, Yokokawa T, Iiada N, Kumahara Y: Serum phosphate, parathyroid hormone and vitamin D metabolites in patients with chronic renal failure: effect of aluminium hydroxide administration. *Nephron* 40:286 - 291, 1985
- 18) Christiansen MS, Melsen F, Rodbro P, DeLuca HF: Mineral metabolism in chronic renal failure with special reference to serum concentrations of 1,25 (OH)₂D and 24,25(OH)₂D. *Clin nephrol* 15:18-22, 1981
- 19) Delmez JA, Tindina C, Grooms P, Dusso A, Windus DW, Slatopolsky E: Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25 (OH)₂D: A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 83:1349-1355, 1989
- 20) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1-S201, 2003
- 21) Teng M, Wolf M, Laurie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349:446-456, 2003
- 22) Liachh F, Yudd M: Pathogenic, clinical and therapeutic aspects of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32(suppl 2):S3-S12, 1998
- 23) Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Battle D: Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: Comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 38(suppl 5): S51-S56, 2001
- 24) Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky E. Differential effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ and 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D₂ on calcium and phosphorus resorption in bone. *J Am Soc Nephrol* 10:980-5, 1999
- 25) Martin KJ, Gonzales EA: Vitamin D Analogues for the management of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 38 (suppl 5):S34-S40, 2001
- 26) Brown AJ: Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 38(suppl 5):S3-S19, 2001

- 27) Stumpf WE, SarM, Reid FA, Toraka Y, DeLuca HF: Target cells for 1,5-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 206:1188-1190, 1979.
- 28) Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S: 1,25-dihydroxyvitamin D₃, a novel immunoregulatory hormone. *Science* 221:1438-1440, 1984
- 29) Tsoukas CD, Provvedio DM, Mondagos SC: 1,25-dihydroxyvitamin D₃, a novel immunoregulatory hormone. *Science* 221:1438-1440, 1984
- 30) Bhalla AK, Clemens T, Amento E, Holick MF, Krane SM: Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 57:13008-11310, 1983
- 31) Li Y, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu S, Cao LP: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110:229-238, 2002
- 32) Chen TC, Holick MF: Vitamin D and phosphate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 14:423-430, 2003
- 33) Feldman D, Zhao XY, Krishnan AV: Editorial/minireview: Vitamin D and prostate cancer. *Endocrinology* 141:5-9, 2000
- 34) Gorland CF, Gorland FC, Shaw EK, Constock GW, Helsing KJ, Gorham ED: serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight year prospective study. *Lancet* 18:1176-1178, 1989.
- 35) Thuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G: Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 108:104-108, 2004
- 36) Bodiwala D, Luscombe CJ, Liu S, Saxby M, French M, Jones PW: Prostate cancer risk and exposure to ultraviolet radiation: further support for the protective effect of sunlight. *Cancer Lett* 192:145-149, 2003.
- 37) Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, Liu S, Saxby MC, Jones PW, Strange RC: Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet* 358:641-642, 2001
- 38) Grant WB: An ecologic study of the role of solar UV-B radiation in reducing the risk of cancer using cancer mortality data, dietary supply data and latitude for European countries. In Holick MF (ed) *Biologic Effects of Light* 2001. Boston: Kluwer Academic, 2002: 267-276
- 39) Ponsanby A-L, McMichael A, von der Mei I: Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 181-182:71-78, 2002

- 40)Merlino LA, Curtis J,Mikuls TR, Cerhan JR,Criswell LA, Saag KG: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50:72-77,2004
- 41)Norris JM: Can the sunshine vitamin shed light on type 1 diabetes? *Lancet* 358:1476-1478,2001
- 42)Mathieu C;Waer M,Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R: Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃ . *Diabetologia* 37:552-558,1994
- 43)Hypponen E, Laara E, Jarvelin MR, Virtanen SM: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth – cohort study. *Lancet* 358:1500-1503,2001
- 44)Ishida H, Seino Y, Matsukuma S. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (noninsulin- dependent) diabetes. *Metabolism* 34:797-801,1985
- 45)Seyrek N, Balal M,Karayaylalı İ, Paydaş S:Which parameter is more influential on the development of arteriosclerosis in hemodialysis patients? *Ren Fail* 25:1011-1018,2003
- 46)Levin A.,Chun Li Y:Vitamin D and its analogues:Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int* 68.1973-1981,2005
- 47)Blacher J.,Guerin AP,Panner B et al:Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-942,2001
- 48)London GM,Marty C, Marchais SJ, et al: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease.*J Am Soc Nephrol* 15:1943-1951,2004
- 49)Chertow GM,Raggi P,Chasan-taber S et al: determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients.*Nephrol Dial transplant* 19:1489-1496,2004
- 50)Timms PM,Mannan N,Hitman Ga,et al: Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 95:787-796,2002
- 51)Zittermann A,schleithoff SS,Tenderich G,et al:Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 41:105-112,2003
- 52)Park CW, OH YS, Shin Ys, t al:Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemo dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 33:73-81,1999
- 53)McGonigle RJ, Fowler MB, Timms AB,et al: Uremic cardiomyopathy:Potential role of vitamin D and parathyroid hormone .*Nephron* 36:94-100,1984
- 54)Pfeifer M,Begerow B, Minne HW, et al:effects of a short term vitamin D(^) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women . *J Clin Endocrinol Metab* 86:1633-1637,2001

- 55) Lindl L, Wengle B, Wide L, et al: Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind placebo controlled study. *Am J Hypertens* 2:20-25, 1989
- 56) Li YC, Kong J, Wei M, et al: 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110:229-238, 2002
- 57) Scragg R: Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultraviolet radiation. *Int J Epidemiol* 10:337-341, 1981
- 58) Zittermann A, Schleithoff SS, 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 Cardiol* 41:105-112, 2003
- 59) O'Connell TD, Weishaar RE, Simpson RU. Regulation of myosin isoenzyme expression by vitamin D₃ deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the rat heart, *Endocrinology* 134: 899-905, 1994
- 60) Weishaar RE, Simpson RU: Involvement of vitamin D₃ with cardiovascular function 2: Direct and indirect effects. *Am J Physiol* 253:E675- E683, 1987
- 61) Wong J, Tran J, Thomas D, Rosenblum S, Zazra JJ, Cain J, Holick MF: Hypovitaminosis D (HVD) exacerbates secondary hyperparathyroidism early in the course of chronic kidney disease. Proceedings of the Endocrin Society's 84th Annual Meetings, June 19-22, 2002: 2-557
- 62) Swartz RD: Fluid, electrolyte and acid-base changes during renal failure, in *Fluid and electrolytes* (3rd ed) edited by Kokko JP, Tannen RL, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1997, pp 487-532.
- 63) Llach F, Bover J: Renal Osteodystrophy, in the kidney (5th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1996, pp 2187-2273
- 64) Rabkin R, Dahl DL: Hormones and the kidney in *Diseases of the Kidney* (5th ed), edited by Schrier RB, Cottschalk CW, Boston, Little, Brown and Company, 1993, pp 283-334.
- 65) Slatopolsky ES, Brown AJ: Vitamin D and renal failure in vitamin D, edited by Glorieux FH, Pike JW, San Diego, Academic Press, 1997, 849-866
- 66) Horst RL, Reinhardt TA: Vitamin D metabolism, in vitamin D, edited by Glorieux FH, Pike JW, San Diego, Academic Press; 1997, pp 13-32
- 67) McMurthy CT, Young SE, Downs RW, Adler RA: Mild Vitamin D Deficiency and secondary hyperparathyroidism in nursing home patients receiving adequate dietary vitamin D. *J Am Geriatr Soc* 40: 343-347, 1992

- 68)Patel SR, Ke HQ, Hsu CH: Effect of vitamin D metabolites on calcitriol degradative enzyme in renal failure. *Kidney Int* 45:509-514,1994
- 69)Dusso A, Lopez- Hilker S,Rapp N, Slatopolsky E: Extrarenal production of calcitriol in chronic renal failure. *Kidney Int* 34:368-375,1988
- 70)Messa P, Miani G, Turrin D, Guerra Up. The calcitonin – calcium relation curve and calcitonin secretary parameters in renal patients with variable degrees of renal function. *Nephrol Dial Transplant* 10:2259-2262,1995
- 71)Yumita S, Suzuki M, Akiba T, Akizawa T, Seino Y, Kurokawa K: Levels of serum 1,25(OH)₂D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Tohoku J Exp Med* 180:45-56,1996
- 72)Wilske J, Attman PO : Increase of calcitriol during treatment with protein reduced diet in patients with renal failure. *Nephron* 66:421-425,1994
- 73)Dusso A, Brown A, Slatopolsky E: Extrarenal production of calcitriol. *Semin Nephrol* 14:144-155,1994
- 74)Lu KC, Shieh SD,Chyr SH, Lin SH, Li BL, Diang LK, Chen WO,Lin YF: Serum Osteocalcin and vitamin D in post menopausal diabetic azotemics.*Diabetes Res* 22:97-104,1993
- 75)Vanholder R, Patel S,Hsu CH: Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)₂D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4: 1035-1038,1993
- 76)Reichel H,Koeffler HP,Norman AW: The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 320:980-991,1989
- 77)Tsukamoto Y, Mariya R, Nagaba Y, Morishita Izumida I, Okubbo M: Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyroidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 6:879-886,1995
- 78)Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11(suppl 3) :22-28,1996
- 79)Koenig KG , Lindberg JS,Zerwekh JE,Padalino PK,Cuschner HM,Copley JB:Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 41:161-165,1992
- 80)Zerwekh JE,McPaul JJ JR, Parker TF, Pak CYC: Extra-renal production of 24,25-dihydroxyvitamin D in chronic renal failure during 25 hydroxyvitamin D₃ therapy. *Kidney Int* 23: 401-406,1983

- 81) Lambert PW, Deoreo PB, Hollis BW, Fu IY, Ginsberg DJ, Roos BA: Concurrent measurement of plasma levels of vitamin D₃ and five of its metabolites in normal humans, chronic renal failure patients and anephric subjects. *J Lab Clin Med* 98: 536-548, 1981
- 82) ST John A, Thomas MB, Daures CP, Mullan B, Dick I, Hutchingson B, Von Der Schaff A: Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 61:422-427, 1992
- 83) Boucher BJ, Monnan N, Noonon K, Hales CN, Evans ST: Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency. *Diabetologia* 38:1239-1245, 1995
- 84) Ishimura E, Nishizama Y, Koyama H, Shoji S, Inaba M, Mori H: Impaired vitamin D metabolism and response in spontaneously diabetic GK rats. *Miner Electrolyte Metab* 21:205-210, 1995
- 85) Takeshita N, Yoshina T, Mutah S, Yamaguchi I: Possible involvement of vitamin D₃ – deficiency and relatively enhanced bone resorption in the development of bone loss in streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22:272-276, 1995
- 86) Ishida H, Suzuki K, Someya Y, Nishimura M, Sugimoto C, Goto M, Taguchi Y, Kasahara H, Kadowaki S, Imura H: Possible compensatory role parathyroid hormone-related peptide on maintenance of calcium homeostasis in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol copenh* 129:519-524, 1993
- 87) Verhaeghe J, Von-Herck E, Visser WJ, Suiker AM, Thomasset M, Einhorn TA, Faierman E, Bouillon R: Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes: Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes* 39:477-482, 1990
- 88) Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, McGee BR, Bryce G: Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1154-1159, 1981
- 89) Seino Y, Ishida H: Diabetic osteopenia: Pathophysiology and clinical aspects. *Diabetes Metab Rev* 11:21-35, 1995
- 90) Christiansen MS, McNair P, Nielsen B, Madsbad S: Vitamin D metabolites in diabetic patients: Decreased serum concentration of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Scand J Clin Lab Invest* 42:487-491, 1982
- 91) Martin KJ, Gonzales EA, Slatopolsky E: Renal osteodystrophy; in Brenner BM, Rector FC (eds): *The Kidney*. Philadelphia, Saunders 2004, pp 2255-2304

- 92)Connata-andia JB,Gomez Alonso C:Vitamin D deficiency :A neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure.Nephrol Dial Transplant 2002;17:1875-1878
- 93)Fournier A, Fardellone P,Achard JM,Ghazali A,Pruna A,El esper N,Marihiere P:Importance of vitamin D repletion in uraemia.Nephrol Dial Transplant 1999;14:819-823
- 94)Eknoyan G,Levin NM: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42:1-201
- 95)Docio S,Riancho JA, Perez A,Olmas JM,Amado JA,Gonzales –Macias J:Seasonal deficiency of vitamin D in children :A potential target for osteoporosis-preventing strategies? J Bone Miner Res 1998;13:544-548
- 96)Papapoulos SE, Clemens TL,Fraher LJ,Gleed J,O’Riordon JL: Metabolites of vitamin in human vitamin-D deficiency:Effect of vitamin D₃ or 1,25-dihydroxycholecalciferol, Lancet 1980;612-615
- 97)Ishimura E,Nishizawa Y,Inaba M,Matsumoto N,Emoto M,Kawagishi T,Shoji S,Okuno S,Kim M,Miki T,Morii H: Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D,24,25-dihydroxyvitamin D,And 25-hydroxyvitamin D in non dialyzed patients with chronic renal failure. Kidney Int 1999;55:1019-1027
- 98)Ghazall A,Fardellone P,Pruna A, Atik A, Achard JM,Oprisiu R,Brazier M,Remond A, moriniere P, Garabedian M,Eastwood J,Fournier A: islow plasma 25-(OH)Vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and looser’s zones independent of calcitriol? Kidney Int 1999;55:2169-2177
- 99)Zittermann A. Serum 25-hydroxyvitamin D response to oral vitamin D intake in children. Am J Clin Nutr 2003;89:552-572
- 100)Bouillon RA,Auwerx JH, Lissens Wd et al. Vitamin d status in the elderly:seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxy cholecalciferol deficiency.
- 101)Ooms ME,Roos JC,Bezemer PD et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial.J Clin Endocrinol Metab 1995 ;80:1052-1058
- 102)Khaw KT,Sneyd MJ,Compston J.Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. BMJ 192;305:373-376.
- 103)LeBoff MS, Kohlmeier L,Hurwitz Setal. Occult vitamin D deficiency in postmenapausal US women with acute hip fracture .JAMA 1999; 281:1505-1511
- 104)Gonzales EA,Sachdeva A,Oliver DA et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. Am J Nephrol 2004;24:503-510

- 105) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;2:1-201
- 106) Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey: serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-2818
- 107) Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
- 108) Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M et al: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439-443.)
- 109) DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981;67:563-568
- 110) Feneberg R, Sparber M, Veldhuis JD et al. Altered temporal organization of plasma insulin oscillations in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1965-1973
- 111) Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P et al. 25-Hydroxyvitamin D₃ 1 α Hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2002;87:2967-2972
- 112) Mak R.H.K, Wong JH. The vitamin D/parathyroid hormone axis in the pathogenesis of Hypertension and insulin resistance in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1992;18:156-159
- 113) Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2621-2624
- 114) Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram M, Kopple J: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients :causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003
- 115) Teruel JL, Marcen R, Ocana J et al: Clinical significance of C-Reactive Protein in patients on hemodialysis :A Longitudinal Study. *Nephron Clin Pract* 2005;100:140-145
- 116) Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR et al: Prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients :a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ;19(11):2803-2809
- 117) Nasri H: Serum C-reactive protein(CRP) in association with various nutritional parameters in maintenance hemodialysis patients. *Bratist Lek Listy* 2005 ;106(12):390-395
- 118) Fernandez-reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sanches R et al: Nutritional status ,comorbidity, and inflammation in haemodialysis. *Nefrologia* 2000;20(6):540-549.
- 119) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter f et al: Strong association between malnutrition ,inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-1911

- 120) Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al: Factors predicting malnutrition, in hemodialysis patients: a cross sectional study. *Kidney Int* 1998;53:773-782
- 121) Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J et al: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999;55:1945-1951.
- 122) Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-658
- 123) Yeun YJ, Levine RA, Mantadilok V et al: C-Reactive Protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Amer J Kidney Dis* 2000;35:469-476
- 124) Fujino Y, Ishimura E, Okuno S et al: C –Reactive protein is a significant predictor of decrease in fat mass in hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother* 2005;May:13
- 125) Liu Y, Coresh J, Eustace JA et al: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *J Amer Med Ass* 2004 ; 291(4):451-459
- 126) McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response –a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses* 2005;64(5);1022-1026
- 127) Bagby SA. Obesity initiated metabolic syndrome and the kidney: A recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15:2775-2791
- 128) Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism
- 129) Choncholl M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance and kidney function in and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71:134-139
- 130) Shinohara K, Shoji T, Emoto M et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1894-1900
- 131) Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al: Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 α -hydroxy vitamin D₃ users in a hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:179-184
- 132) Teng M, Wolf M, Lowrie E et al: Survival of patients undergoing hemodialysis or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349;446-456, 2003
- 133) Tentori F, Stidley C, Brown R et al: Survival does not differ among incident hemodialysis patients treated with the different vitamin D analogs, in vol (F-PO940), American Society of Nephrology Meeting, 2003 .

