

PAPER DETAILS

TITLE: D Vitamini ve Kronik Böbrek Hastalıkları ile İlişkisi

AUTHORS: Çiğdem AYVAZ, Nimetcan MEHMET

PAGES: 49-60

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1586395>

REVIEW

D Vitamini ve Kronik Böbrek Hastalıkları ile İlişkisi

Çiğdem AYVAZ¹  Nimetcan MEHMET² 

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı bölümü, Ankara Yıldırım

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara Yıldırım Beyazıt

Özet

D vitamini, insan sağlığı için önemli etkileri olan temel bir mikro besin maddesidir. Vücutta birçok sistemi etkileyen D vitamini eksikliğinin prevalansı oldukça yüksektir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği Dünyada yaklaşık olarak bir milyar insanda vardır. Bu derlemenin amacı, D vitaminin kaynakları, yeterlilik düzeyi, hastalıklarla olan ilişkisi gibi konular hakkında bilgi vermek ve Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda D vitamini metabolizmasındaki değişiklikleri saptamak ve bu değişiklikleri önlemek amacıyla yapılan çalışma sonuçlarını ortaya koymaktır. D vitamininin kaynaklarına bakıldığında, esas kaynağı, güneş ışığına maruz kalmaktır. D vitaminini doğal olarak içeren çok az besin vardır, ek olarak bazı gıdalar bu vitaminle güçlendirilmiştir. Bu yüzden, D vitamini eksikliğinin asıl sebebi yetersiz güneş ışığı maruziyetidir. D vitamininin ilk olarak kalsiyum ve fosfat metabolizmasında merkezi bir rol oynadığı biliniyordu; ancak son zamanlarda D vitamini eksikliği, genel popülasyonda kemik sağlığı, diyabet, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler ve renal hastalıklar, depresyon, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çok sayıda olay ve durumla ilişkilendirilmiştir. Bu vitaminin eksikliği hem genel popülasyonda hem de özellikle Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan hastalarda dünya çapında bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Birçok gözlemsel araştırma, D vitamini eksikliği ile bozulmuş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve KBY'li hastalarda artmış mortalite arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: D Vitamini, D Vitamini Eksikliği, Kronik Böbrek Yetmezliği

Abstract

Vitamin D is an essential micronutrient that has important effects on human health. The prevalence of vitamin D deficiency is very high that affects many systems in the body. Approximately one billion people around the world have a vitamin D deficiency or insufficiency. The purpose of this review is to provide information about the sources of vitamin D, level of competence, its relationship with diseases, and to explore the findings of studies on relationship between vitamin D patients with CRF. Looking at the sources of vitamin D, sunlight is the main source of the vitamin D. There are very few foods that naturally contain vitamin D, in addition, some foods are fortified with this vitamin. Thus, insufficient sunlight exposure is the main cause of vitamin D deficiency. Vitamin D was first known to play a central role in calcium and phosphate metabolism; however, recently vitamin D deficiency has been associated with numerous events and conditions in the general population, including bone health, diabetes, autoimmune diseases, cardiovascular and renal diseases, depression, neurodegenerative diseases, and cancer. Deficiency of this vitamin is becoming a worldwide health problem both in the general population and especially in patients with Chronic Renal Failure (CRF). Many observational studies have revealed a significant association between vitamin D deficiency and impaired glomerular filtration rate (GFR) and increased mortality in patients with CRF.

Keywords: Vitamin D, Chronic Renal Failure, Vitamin D Deficiency

Cite this article as: Ayvaz Ç, Mehmet N. D Vitamini ve Kronik Böbrek Hastalıkları ile İlişkisi. Medical Research Reports 2021;4(1):49-60

Corresponding Author: Çiğdem AYVAZ, **Correspondence Address:** Yukarı Bahçelievler Mah. Şehit H. Temel Kuşuluoğlu sk. 37/2, Çankaya/ANKARA, e-posta: cigdemayvaz95@gmail.com

GİRİŞ

D vitamini, insan sağlığı için önemli etkileri olan temel bir mikro besin maddesidir(1). Vücutta birçok sistemi etkileyen D vitamini eksikliğinin prevalansı oldukça yüksektir(2). D vitamini eksikliği veya yetersizliği Dünyada yaklaşık olarak bir milyar insanda vardır(1). Uzmanların bu konudaki görüş ayrılıklarına rağmen, birçok uzman, D vitamini eksikliğini 20-30 ng/ml olarak tanımlar(3). Amerikalı ve Avrupalı yaşlı bireylerin %50'sinden fazlası D vitamini yetmezliği veya eksikliğine sahiptir(1). Türkiye'deki nüfusa bakıldığında ise prevalansın %46-80 arasında değiştiği bildirilmiştir(2). Vücuttaki D vitamini depolarının yeterliliği, en iyi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) serum seviyesinin ölçülmesi ile değerlendirilir(3). Bu vitamin temel olarak kemik fizyolojisinde önemli bir besin ögesi olarak düşünülse de, endokrin, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemleri de dahil olmak üzere diğer organ sistemlerinin optimal işleyişinin merkezinde yer alır(1). Hafif ve orta şiddette D vitamini eksikliği otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, sık görülen kanserler, enfeksiyöz hastalıklar, diyabet ve kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur(1,4). Seneler içerisinde, çalışmalar, bozulmuş D vitamini metabolizması ile Kronik Böbrek Yetmezliği(KBY) arasındaki etkileşimin biyolojik ve klinik sonuçlarının anlaşılabilirliğini geliştirmiştir. Bu vitaminin eksikliği hem genel popülasyonda hem de özellikle KBY'li hastalarda dünya çapında bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Birçok

gözlemsel araştırma, D vitamini eksikliği ile bozulmuş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve KBY'li hastalarda artmış mortalite arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur(5). Böbrek hastaları, 25(OH)D eksikliği açısından yüksek risk altındadır ve normal aralıkta olan 1,25(OH)₂D seviyelerini sıkı bir şekilde kontrol edebilen böbrek hastalığı dışındaki hastalardan farklı olarak, 1,25(OH)₂D seviyelerinde de ciddi düşüşler görülür(6). Bu derlemenin amacı, D vitaminin kaynakları, yeterlilik düzeyi, hastalıklarla olan ilişkisi gibi konular hakkında bilgi vermek ve Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda D vitamini metabolizmasındaki değişiklikleri saptamak ve bu değişiklikleri önlemek amacıyla yapılan çalışma sonuçlarını ortaya koymaktır.

D Vitamini Kaynakları

Güneş ışınına maruz kalmak, birçok insan için D vitamininin esas kaynağıdır; ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde cildin 1000-1500 saat arasında güneş ışığına maruz kalması D vitamininin vücutta yeterli oluşum göstermesine büyük katkı sağlar(7,8). Kış aylarına bakıldığında ise deride D vitamini sentezi birçok insanda çok düşük ya da yoktur(8). Buna ek olarak, bazı besinlerde doğal olarak D vitamini mevcuttur. Besinlerle vücuda giren D vitamini, bitkilerde var olan ergokalsiferol (vitamin D₂) ve hayvan dokularında var olan kolekalsiferol (vitamin D₃) şeklindedir. Bu vitamin en çok somon, uskumru gibi yağlı balıklar, balık yağı ve morina karaciğeri yağında, karaciğer ve yumurta sarısında mevcuttur(7,9).

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da süt, bazı ekmek ürünleri, tahıllar, yoğurt, portakal suyu ve peynir gibi gıdalar D vitamini ile zenginleştirildi. Avrupa'da çoğu ülke sütü D vitamini ile zenginleştirmiyor, bunun sebebi ise 1950'lerde, küçük çocuklarda D vitamini zehirlenmesi salgını meydana gelmiş olmasıdır ve bu durumun sonucunda da besinlerin D vitamini ile zenginleştirilmesini yasaklayan kanunlar ortaya çıkmıştır. Fakat bunun yanı sıra çoğu Avrupa ülkesi tahıl, ekmek ve margarine D vitamini ekledi(8).

D Vitamini Mekanizması

Güneşten gelen ışınlar maruz kalındığında ciltte yapılabildiği için, D vitamini hormonlar arasında eşsizdir. Bu vitamin vücuda iki şekilde girer. D₂ Vitamini, ergosterole UV ışınlarının etkisi ile oluşur, D₃ vitamini deride sentezlenir ve bazı gıdalarda vardır. Vücuda alınan D vitamini, lenf sistemine absorbe olan ve venöz kana giren şilomikronlara eklenir(8). Deri ve besinlerden gelen D vitamini karaciğerde 25(OH)D'ye metabolize olur. Daha sonra 25(OH)D, böbreklerde 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığı ile, aktif formuna, 1,25(OH)₂D'ye metabolize olur. Bunun dışında, makrofajlar, beyin, kolon, prostat, göğüs ve diğerleri dahil olmak üzere vücudun diğer pek çok dokusunda lokal olarak 1,25(OH)₂D üreten enzimatik mekanizmalara sahip olduğu bilinmektedir(4). Böbrekler tarafından üretilen 1,25(OH)₂D dolaşıma katılır ve bağırsakta kalsiyum emilimini arttırmak ve osteoklastik aktiviteyi çalıştırmak için D vitamini reseptörüyle etkileşime girdiği yerde bağırsak ve kemiğin hedef dokularına erişir(7).

1,25(OH)₂D'nin böbrekteki üretimi, plazma paratiroid hormonu (PTH) düzeyleri ve serum kalsiyum ve fosfor seviyeleriyle sıkı bir şekilde ayarlanır. Kemikten salınan fibroblast büyüme faktörü 23(FGF-23), 1,25(OH)₂D sentezinin bastırılmasına sebep olur(4). 1,25(OH)₂D varlığında, böbrek kalsiyum ve bağırsak kalsiyum, fosfor emiliminin etkinliği artar(4,8). 1,25(OH)₂D'nin lokal üretimi, prostat, kolon ve göğüs gibi kalsiyum regülasyonun olmadığı dokulardaki hücre büyümesi ve hücrel farklılaşmayı kontrol etmede yararlı olan ve hücrelerin kötü huylu bir duruma dönme riskini azaltmadan sorumlu olan 200 genin düzenlenmesini hedefler. 1,25(OH)₂D, hücrel çoğalmayı engellemek ve terminal farklılaşmayı indüklemek, anjiyogenezi inhibe etmek, insülin üretimini uyarmak, kanser hücrelerinin olgunlaşmasına sebep olan apoptozu indüklemek gibi pek çok biyolojik olayda etkin bir durumda olduğu ortaya konmuştur(7,8). Bunun haricinde 1,25(OH)₂D, böbrekte renin üretimini engeller ve bununla birlikte monositler ve aktif T ve B lenfositleri üzerinde bir immün modülatör aktiviteye sahiptir(7).

D Vitamini Eksikliği Nedenleri

D vitamininin esas kaynağı, güneş ışığına maruz kalmaktır. D vitaminini doğal olarak içeren çok az besin vardır, ek olarak bazı gıdalar bu vitaminle güçlendirilmiştir. Bu yüzden, D vitamini eksikliğinin asıl sebebi yetersiz güneş ışığı maruziyetidir. Güneş koruyuculuğu faktörü 30 olan bir güneş kremi, derideki D vitamini sentezini %95 oranında azaltır(8). Elbette ki bu durum göz önüne alındığında koyu cilt tonuna sahip bireyler doğal güneş

korumasına sahiptir, deride D vitamini sentezleme yeteneği %99 oranında azalır ve beyaz ten rengine sahip bir kişi ile kıyaslandığında, aynı miktarda D vitamini sentezi için en azından 3-5 kat fazla maruziyet gerekir(7,8). Ayrıca, Güneşin UVB radyasyonunun deriye nüfuz etmesini engelleyici bir faktör olan melaninin cilt pigmentasyonunun artmış olması, D₃ vitamini sentezini bariz miktarda azaltır(7). Bunun yanı sıra yaşlanma da, ciltteki D₃ vitamininin öncülü olan azaltılmış 7-dehidrokolesterol konsantrasyonları ile ilişkilidir. 70 yaşındaki bir birey, genç yetişkinlerdeki 7-dehidrokolesterolün %25'ine sahiptir, dolayısıyla ciltte D₃ vitamini üretimi için %75 azalma kapasitesi vardır(7). D vitamini ile vücut ağırlığı ilişkisine bakıldığında, serum 25(OH)D ile beden kütle indeksi (BKİ) 30 kg/m²'den daha fazla BKİ'ye sahip olma durumu ters ilişkilidir ve bu nedenle obezite D vitamini eksikliğiyle ilişkilendirilir(7,8). Obezite, D vitamini eksikliğiyle ilgili birden fazla nedene sahiptir. Yağ emilim bozukluğu sendromlarından birine sahip olan veya bariatrik hastalar sıklıkla yağda çözünen bir vitamin olan D vitamini emilimini gerçekleştiremezler ve nefrotik sendromlu hastalar idrarla D vitamini bağlayıcı proteine bağlı 25(OH)D'yi kaybederler. Ayrıca, antikonvülsan ve AIDS/HIV'i tedavisinde kullanılan ilaçlar dahil çeşitli ilaç kullanan hastalar, bu ilaçların 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D'nin katabolizmasını arttırmasından dolayı, risk altındadır(8). D vitamininin yeterli olabilmesi için, başka bir deyişle 25(OH)D'nin yeterli serum seviyesinin korunması için, D vitamininin depolanma şekli, yeterli diyetle

desteklenmiş gıdalar ve gıda takviyeleriyle veya UV radyasyon ile uyarılan deride sentezi olmalıdır(6).

D Vitamini Eksikliği Önleme ve Tedavi Yaklaşımı

D vitamini eksikliğinin önlenmesi amacıyla Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine; IOM); yeni doğana doğumdan sonraki ilk bir yıl 400 IU/gün D vitamini desteğinin hemen başlanılmasını, 1-70 yaş aralığına 600 IU/gün ve 70 yaş üzeri bireylere de 800 IU/gün D vitamini desteği tavsiye etmektedir. Tıp Enstitüsünün önerdiği bu miktarlar, 25(OH)D seviyesini kemik sağlığı için yeterli olduğu varsayılan 20ng/mL düzeylerine yükseltebilir ancak Endokrin Topluluğu'nun önerdiği 30ng/mL düzeyleri için bu dozlar yetersizdir(9). Bu nedenle D vitamini eksikliğini önleme amacıyla, Endokrin Topluluğu, uygulama rehberlerinde altta yatan tıbbi durumları ve yaşı göz önünde bulundurarak D vitamini eksikliği olan hastalar için çeşitli tedavi planları tavsiye etmişlerdir(8).

D Vitamininin hastalıklarla ilişkisi

D vitamininin ilk olarak kalsiyum ve fosfat metabolizmasında merkezi bir rol oynadığı biliniyordu; ancak son zamanlarda D vitamini eksikliği, genel popülasyonda kemik sağlığı, diyabet, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler ve renal hastalıklar, depresyon, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çok sayıda olay ve durumla ilişkilendirilmiştir(10).

Kemik sağlığı: D vitamini, PTH düzeylerini fizyolojik olarak sağlıklı bir seviyede tutarak, osteoblastik aktiviteyi uyarıp, kemik mineralizasyonunu teşvik edip, düşme riskini

azaltıp, kemik sağlığını geliştirerek kırık riskini azaltır(9). D vitamini varlığı olmadan, yalnızca %10-15 oranında diyet kalsiyumu ve %60 civarında fosfor emilimi olur. 1,25(OH)₂D'nin D vitamini reseptörü ile etkileşimi, bağırsakta kalsiyum emilim etkinliğini %30-40'a ve fosfor emilimini %80'e kadar arttırır(4,9,11). Bir çalışmada, 1,25(OH)D seviyesi 30ng/ml veya daha az olduğunda, bağırsaktaki kalsiyum emiliminde, artan PTH ile ilişkili olarak anlamlı bir azalma bulundu. PTH, kalsiyumun yeniden emilimini arttırır ve 1,25(OH)₂D üretmek için böbrekleri uyarır. PTH, preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini teşvik eden osteoblastları da aktive eder. Osteoklastlar, mineralize kollajen matrisini kemiğin içinde eriterek osteopeni ve osteoporoza neden olur ve kırılma riskini arttırır(4).

Kanser: Pek çok çalışma, kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarının fazla bulunduğu yerlerde daha az olduğunu gösterdi. Bununla beraber, bu çalışmaların çoğu klinik çalışma olup, güneş ışınlarından yeterli derecede yararlanamayan, dolayısıyla D vitamini seviyesi düşük olan ülkelerde yapılmıştır(7). Başka bir geniş ölçekli çalışmada ise, toplam kanser mortalitesi ile D vitamini arasında bir ilişki bulunmamıştır. Öte yandan oral D vitamini alımı ile kanser sıklığı, kanser tiplerine göre farklılık olduğu görülmektedir. Örneğin; D vitamini desteği sağlanan bireylerde meme kanseri riskinin düşük olduğu görülmüşken, kolon ve prostat kanserlerinde sonuçlarda farklılık saptanmıştır(7,12). Sonuca olarak, çalışmalar daha çok D vitamini eksikliği olan yerlerde

serum D vitamini seviyesi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olabileceğini göstermekle beraber, normal düzeyde serum D vitamininin olduğu bölgelerde kanser insidansı üzerine olan yararıyla ilgili belirli bir sonuca ulaşamamıştır(12).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH): Klinik ve epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, D vitamini eksikliği ile KVH arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda, serum 25(OH)D düzeyi özellikle 20-25ng/ml'den düşük olduğu durumlarda, serum D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ters ilişkinin belirginleştiği gösterilmiştir. Yine kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif D vitamini tedavisinin özellikle erken dönemde kardiyovasküler mortalite oranını azalttığı belirtilmiştir (13,14). Sağlıklı bireylerde düşük D vitamini durumu, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için artmış risk ile ilişkilendirdi ve klinik sonuçlarla ilgili D vitamini replasman tedavisinin etkisinin belirsiz olduğu görüldü(3).

Otoimmün hastalıklar: Bağışıklık hücreleri 1,25(OH)₂D ve bir D Vitamini Reseptörü(DVR) üretmek için enzimatik etkilere sahiptir. Bu durum, neden DVR genindeki bazı polimorfizmlerin, çoklu otoimmün hastalıklar, hastalık başlangıç zamanı ve hastalık aktivitesi riskini etkilediğini açıklayabilir. Ekolojik çalışmalar, bazı otoimmün hastalıkların yaygınlığının, Tip1 Diyabet, Multipl Skleroz(MS) ve Crohn hastalığı patogenezinde güneş ışığına maruz kalma ve dolayısıyla D vitamini üretiminin potansiyel bir rolünü düşündüren enlem ile

ilişkili olduğunu belirtmiştir(9). Bir çalışmada, günde 400IU'dan fazla D vitamini tüketen kadınlarda %42 oranında MS gelişme riskinin azaldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra birçok çalışma, çocuklarda D vitamini takviyesinin Tip1 Diyabet riskini azalttığını ortaya koymaktadır(4).

Obezite: Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, D vitamini eksikliği prevalansı, obez hastalarda düzgün beslenen gruba göre %35 ve aşırı kilolu gruba göre %24 daha yüksekti(15). Ancak obez bireylerde düşük D vitamini, yaş, etnik köken ve coğrafya genelinde tutarlı bir bulgudur ve bu durum her zaman klinik bir sorunu yansıtmayabilir. D vitamini yağda çözünür ve yağ, kas, karaciğer ve seruma dağıtılır. Obez bireylerde tüm bu bölmelerin hacmi artmıştır, bu nedenle daha düşük D vitamini muhtemelen hacimsel bir seyreltme etkisini yansıtır ve tüm vücut D vitamini depoları yeterli olabilir(16). Bunun dışında, D vitamininin kilo vermedeki rolünü destekleyen bazı in vitro kanıtlar vardır. D Vitamini ve/veya kalsiyumun yağlanmayı ve enerji dengesini etkileyebileceğine dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür, ancak, hangi etkilerin D vitamininin kendisinden kaynaklandığını ve hangilerinin kalsiyum aracılığıyla gerçekleştiğini belirlemek zor olduğundan, obezitenin önlenmesinde bu vitaminin rolü belirsizliğini korumaktadır(17).

Kronik Böbrek Yetmezliği'nde D vitamini eksikliği

Kronik böbrek hastalığı(KBH) dünya çapında bir halk sağlığı problemidir(18). KBH, idrar tahliyesi, biyopsi veya görüntüleme üzerine

böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin glomerüler filtrasyon hızındaki sürekli bir azalma olarak tanımlanır(19). Dünya hastalıkları profili değişmekte ve kronik hastalıklar, bulaşıcı hastalıklardan ziyade küresel morbidite ve mortalitenin çoğunu oluşturmaktadır. KBH nedenleri bu değişimi yansıtır ve hipertansiyon ile diyabet, dünyada giderek artmakta olan son dönem böbrek yetmezliğinin(SDBY) ana nedenini oluşturuyor(18). Çalışmalar, dünyanın bazı yerlerinde KBY'de çeşitli D vitamini eksikliği prevalansının %70-80 gibi yüksek oranlarının olduğunu bildirmiştir(20).

Etki mekanizmaları

Mevcut kılavuzlarda 25(OH)D eksikliği KBY'nin bir özelliği olarak görülmesine rağmen, hastaneye yatırılan hastalarda yapılan bir çalışmada, 25(OH)D eksikliğinin KBY'nin risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması (NHANES III) veritabanında yapılan gözlemler de, serum 25(OH)D ve proteinüre arasında subnefrotik de olsa kademeli bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle KBY, 25(OH)D eksikliği için bir risk faktörü olabilir(1).

Hafif ve orta derecede böbrek hastalarında genellikle düşük veya saptanamayan 1,25(OH)₂D dolaşım konsantrasyonları bulunur(21). KBY'nin seyri sırasında bu vitaminin üretiminin azaltılmasında rol oynayan birkaç mekanizma vardır. Böbrek kütesindeki bir azalma, 1,25(OH)₂D'yi

sentezlemek için mevcut olan 1α -hidroksilaz miktarını sınırlarken, glomerüler filtrasyon hızları (GFR) sadece hafifçe azalır(22). Bununla birlikte, GFR normalin yaklaşık %33'ü olduğunda, 1α -hidroksilaz'ın renal rezervi yetersiz hale gelir ve yine GFR azalması durumunda $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin 1α -hidroksilaz enzimine verilmesi de kısıtlanır ve bu nedenle böbreğin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretme kabiliyetini sınırlayabilir(21,22). Bu mekanizmada, $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin glomerüler filtrasyonu, D vitamini bağlayıcı bir proteine (DBP) bağlı dolaşan, megalin içeren reseptör aracılı bir mekanizma tarafından proksimal tübül içine emilir. Megalin, taşıyıcısına bağlı filtrelenmiş $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin aktif endositoz sürecine aracılık eder. Bu endositoz sonrasında $25(\text{OH})\text{D}$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye dönüşümü için 1α -hidroksilaza verilebilir veya dolaşımdaki $25(\text{OH})\text{D}$ seviyelerini korumaya yardımcı olmak için dolaşıma geri dönebilir. Önemli olarak, renal megalinin ekspresyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile indüklenir. Bu nedenle, normal bireylerde bile $25(\text{OH})\text{D}$ seviyesindeki azalma, normal GFR'lere rağmen glomerüler ultrafiltratta azalmış $25(\text{OH})\text{D}$ seviyelerine neden olabilir ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve megalin ekspresyonunun böbrek sentezinin aşamalı olarak bozulması için bir kısır döngüye neden olabilir. Megalin albuminin glomerüler filtrattan emilimine de aracılık ettiği için, bu mekanizmanın D vitamini eksikliği ile proteinüri arasındaki güçlü ilişkiyi açıklaması da mümkündür. Böylelikle, KBY'de, GFR'de ve ayrıca renal megalin ekspresyonunda aşamalı azalma, D vitamini eksikliğinin neden olduğu $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin azalmış renal alımını şiddetlendirir ve kalan 1α -

hidroksilazın $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimini daha da azaltır(22).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eksikliğinin bir diğer nedeni, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin renal üretimini önemli ölçüde azaltabilen veya tamamen kapatabilen hiperfosfatemi'dir. Bu nedenle bu hastalarda bir fosfat bağlayıcısı kullanarak serum fosfor düzeylerini normal aralıkta tutmak ve diyet fosfor alımını azaltmak zorunludur(21).

Bunun dışında, KBY sırasında fibroblast büyüme faktörü 23'deki (FGF-23) artışlar, başarısız böbreğin böbrek hastalığı seyri sırasında $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin üretiminin azalmasına katkıda bulunan bir başka önemli mekanizma olabilir(22). Kronik böbrek hastalığında, hiperfosfatürik osteosit türevli hormon olan FGF-23, fosfat tutulmasını telafi etmek için artar ve ayrıca renal 1α -hidroksilaz ekspresyonunu inhibe eder ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin degradasyonundan sorumlu 24 -hidroksilaz ekspresyonunu indükler(10). Bunun yanı sıra FGF-23, paratiroid bezleri tarafından PTH salgılanmasının negatif bir düzenleyicisi olarak görev yapar ve ayrıca CYP27B1 aktivitesini azaltarak böbreklerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimini doğrudan inhibe eder(23).

Hastalıklarla ilişkisi

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliği ile artmış kardiyovasküler olay riski arasında ilişki olduğunu göstermiştir(24,25). FGF-23 seviyeleri erken böbrek hastalığında yükselmiştir ve çeşitli gözlemsel çalışmalarda vasküler kalsifikasyon, KBH'nin tüm evrelerinde artmış sol ventrikül kütlesi ile ilişki

gösterilmiştir ve en önemlisi, diyaliz hastalarında mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür(23). Bir çalışmada düşük 25(OH)D seviyelerine sahip, diyalize giren hastaların tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkisi incelenmiş ve düşük 25(OH)D seviyeleri ve yüksek FGF-23 seviyelerine sahip olanların daha kötü sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, KBH olan ve diyalize giren hastalar için D vitamini takviyesi ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Çalışmalar, KBY'li hastalarda kolekalsiferolün albüminüriyi azalttığını ve PTH düzeylerini iyileştirdiğini bildirmesine rağmen, tüm nedenlere bağlı mortalite gibi belirli klinik sonuçları olan bir çalışma yoktur(26). KBH'da FGF-23 konsantrasyonlarındaki erken değişikliklerin, gözlemlenen D vitamini metabolizmasındaki değişikliği açıklayabileceği ve anormal D vitamini metabolizması değil, artmış kardiyovasküler risk için altta yatan nedensel faktör olabileceği öne sürülmüştür(23). Yine yapılan deneysel çalışmalara bakıldığında, D vitamini yolağının kardiyak yapı ve fonksiyonun modifiye edilmesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir(24). KBY'li hastalarda değişen D vitamini metabolizması ve artmış kardiyovasküler sorunlar göz önüne alındığında, D vitamini tedavisi KVH ile ilişkili morbidite ve mortalite riskini azaltabilir(25). Diğer bazı çalışmalarda, diyaliz ve non-diyalize bağlı KBY'de mortalite ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir(20).

D vitamini endokrin sisteminin hastalık önlemedeki kritik rolüne bakıldığında, klasik

kalsiyum ve fosfor homeostazı ve iskelet bütünlüğünün ötesine geçerek, böbrek fonksiyonu da dahil olmak üzere ekstra mineral metabolizması üzerindeki potansiyel etkilerine kadar uzanır(5). D vitamininin bu etkileri, D vitamini eksikliğinin olduğu bir popülasyonda, kronik böbrek hastalığı olan hastalarla, özellikle de son dönem böbrek hastalığına sahip kişilerle alakalıdır(1). Levin ve arkadaşları tarafından yürütülen kohort çalışmasında da görüldüğü üzere, mineral metabolizmasında oluşan anormallikler KBY seyrinin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve bu durum PTH, kemik hastalığı ve vasküler kalsifikasyon seviyelerinde ilerleyen artışlarla kendini gösterir(22,27). Ayrıca yine böbrek fonksiyonundaki azalma ile birlikte oluşan 1,25(OH)₂D'deki azalma, sekonder osteoporozun ana nedenleri olan hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizme (SHPT) yol açar(10). Bunun yanı sıra SHPT'nin gelişmesine katkıda bulunan başka faktörler de vardır, ancak merkezi mekanizmalar, yakından ilişkili fosfat tutma anormallikleri ve D vitamini metabolizmasındaki anormallikleri içerir(22).

Tedavi

Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) kılavuzları, KBH'de kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının tedavisi için makul bir yaklaşım sağlamıştır. Bu yönergeler, Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) yönergeleri tarafından daha da değiştirilmiştir. Genel olarak tavsiyeler, PTH ölçülerek KBH seyrinin erken dönemlerinde kemik ve mineral metabolizmasındaki bozuklukların

değerlendirilmesi ve eğer bu yükselmisse 25(OH)D ölçümleri ile D vitamini durumunun değerlendirilmesi olarak özetlenebilir. 25(OH)D seviyeleri 30 ng/ml'nin altındaysa, D₂ veya D₃ vitamini preparatları kullanılarak bu seviyeyi normale döndürmek için çaba sarf edilmesi önerilir. Hiperparatiroidizm düzeylerini kontrol etmede bu takviye başarısız olursa, aktif D vitamini sterolleri ile tedavi düşünülmelidir. Bu çabalara paralel olarak, mümkünse diyetle fosfat kısıtlaması düşünülmelidir ve belki de fosfat bağlayıcıların kullanılması da önerilebilir. Böbrek hastalığı ilerledikçe, D vitamini aktif metabolitlerine ihtiyaç duyulması muhtemeldir ve bunlar hiperparatiroidizmi kontrol etmek için etkili bir şekilde kullanılabilir(22).

Hem serum 25(OH)D hem de 1,25(OH)₂D düzeylerini içeren D vitamini yetersizliği genellikle KBH'de görülür. Ana sonuç SHPT'dir ve D vitamini bileşikleri, önlenmesi ve tedavisi için birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. Morbidite ve mortalite oranları, KBH hastalarında 25(OH)D yetersizliği ile ilişkilidir, ancak yalnızca D vitamini reseptör aktivatörleri (VDRA) büyük gözlemsel kohortlarda daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir(10). Bu bağlamda, D vitamini düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında erken mortalite ile korelasyonunu inceleyen ve mortalitenin 25(OH)D düzeylerine göre tabakalaştığını gösteren Wolf ve arkadaşlarının gözlemleri düşünülebilir. 25(OH)D seviyeleri ne kadar düşükse, ölüm oranı o kadar yüksektir. Bununla birlikte, bu araştırmacılar, aktif bir D vitamini metaboliti uygulandığında, 25(OH)D

seviyeleri ile mortalitenin sınıflandırılmasının ortadan kaldırıldığını göstermiş ve bu da, D vitamininin aktif formlarının, görünür hayatta kalma yararına aracılık etmek için yeterli olduğunu düşündürmüştür. Buna karşılık, Quarles tarafından, aktif D vitamini metabolitleri ile tedavinin askıya alındığı hemodiyaliz hastalarında yapılan yakın tarihli bir çalışma, IL8, TNFa ve C reaktif protein (CRP) serum seviyelerini düşürmek için D vitamini takviyesi yeterliydi. Bu raporlar, birlikte ele alındığında, D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin, klasik olmayan D vitamini eylemleri için aktif D vitamini tedavisinin etkinliğini artırabileceği olasılığını dışlamaz(22).

Son zamanlarda yapılan çalışmalara bakıldığında, yine böbrek hastalığı ile D vitamini yetersizliği/eksikliği arasında yüksek insidans ilişkisi olduğunu gösterdi. Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmaları, KBY'li hastaların çoğunda, 25(OH)D değerlerinin normalin alt sınırı olan 30ng/ml olduğunu ortaya koydu. Ciddi proteinürik olan hastalar en düşük değerlere sahiptir. Bu araştırmacılar KBY sürecinde ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizmin neredeyse tamamının 30ng/ml olan 25(OH)D değerleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu hasta grubunda, normal bireylerde görülen aksine, 25(OH)D düzeyleri ile 1,25(OH)₂D düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu görmek ilginçtir. Bu nedenle, 25(OH)D seviyeleri tedavi ile arttırıldığında, 1,25(OH)₂D düzeylerinde bir artış beklenilebilir. Ayrıca KBY'li hastalarda, hiperparatiroidizm saptanırsa, 25(OH)D'nin

ölçülmesi ve 30ng/ml bulunması halinde, tedavide hiperparatiroidizm kontrolündeki ilk adımın bu anormalliği düzeltmeye çalışmak olacağı öne sürüldü(28). Yine bir çalışmada, KBY'nin erken döneminde, PTH'da belirgin yükselmeler görülmeden önce, 1,25(OH)₂D seviyelerinin düştüğü bulundu(29). Diğer bir çalışmada, D vitamini takviyesi, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi riskini arttırmadan PTH düzeylerini düşürürken 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D seviyelerini iyileştirmekte olduğu görüldü(3).

Mevcut klinik kılavuz ilkeler, KBY'nin farklı evreleri için farklı hedef aralıkları olan kalsiferoller ve aktif D vitamini analoglarını kullanarak, PTH seviyelerinin azaltılmasını önerir(3). Ayrıca gözlemsel çalışmaların birçoğu, progresif D vitamini eksikliğinin evre 3'ten evre 5'e kadar kötüleştiğini bildirmiştir(10). Bu durumu düzeltmek amacıyla evre 3-5 aralığındaki kronik böbrek hastalarının 25(OH)D düzeyleri belirlenmeli ve düzeyler düşükse doktorlar D vitamini desteğini düşünmelidir(26).

KBY hastalarında D vitamini durumunun değerlendirilmesi, günümüzde sekonder hiperparatiroidizm için uygun tedavinin formüle edilmesine yönelik bir adım olarak görülmektedir. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve KBY'deki bir çalışmada, 25(OH)D'nin ölçülmesinin hiperparatiroidizmin önlenmesi ve kontrolü ile ilgili kılavuz önerilerin ötesinde klinik sonuçları olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca SDBY'nin kısa ömür beklentisinde D vitamini eksikliğinin rolü, 1,25(OH)₂D ve 25(OH)D tedavisinin bu

popülasyonda daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğunu gösteren bir dizi gözlem çalışması tarafından desteklenmektedir(1). Yine yapılan bir başka çalışmaya bakıldığında, çok düşük seviye 1 α -hidroksilazı ve muhtemelen yüksek serum FGF-23 seviyelerine sahip hemodiyaliz hastalarında, 25(OH)D takviyesi, serum 1,25(OH)₂D konsantrasyonu normalleştirmek için yeterli bulunmuştur(22).

Fakat yine de serum D vitamini ölçümleri, uygulanacak tedavi ve bu tedavilerin sonuçlar üzerindeki gerçek etkisi hakkında bazı sorular cevapsız kalmıştır. Bununla birlikte, son yayınlanan verilere dayanarak, 25(OH)D yetersizliği olan KBY hastalarını desteklemek ve SHPT ve hipokalsemi tedavisi için VDRA kullanmak doğru görünmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) ve Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) uzmanları, KBH'da düşük serum 25 (OH) D seviyelerinin kontrol edilmesini ve desteklenmesini önermektedir(10).

SONUÇ

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar a göre, D vitamini eksikliğinin KBY hastaları için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 25(OH)D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm ve kardiyovasküler hastalık riski üzerinde etkili olduğu ve KBY varlığında bu etkinin daha fazla soruna yol açtığı birçok çalışma tarafından belirtilmiştir. Ancak bulunan sonuçlar D vitamininin böbrek hastalıkları üzerine olan net bir etkisini ortaya koymamakla beraber bu konu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç

duyulduğunu gösteriyor. İlerde yapılacak çalışmalar, D vitamininin uygulanması gereken dozunu, sıklığını, uygulama yolunu ve KBY'nin hangi evresinde nasıl güvenli şekilde uygulanması gerektiğini de tanımlamalıdır. Ayrıca yapılan çalışmaların sonuçları, KBY

hastalarında mortalite üzerine D vitamini takviyesi etkilerini değerlendiren daha fazla araştırma yapılması ihtiyacını da gösteriyor.

Finansal ilinti beyanı: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar, bu makalenin yayınlanmasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ravani, P., Malberti, F., Tripepi, G., Pecchini, P., Cutrupi, S., Pizzini, P., ... & Zoccali, C., Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney international*, 2009: 75(1), 88-95.
2. Yıldırım, H., & Ayyıldız, F., D Vitamini ve Depresyon. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*, (2019): 5(3), 59-63.
3. Kandula, P., Dobre, M., Schold, J. D., Schreiber, M. J., Mehrotra, R., & Navaneethan, S. D., Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011: 6(1), 50-62.
4. Holick, M. F., Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007: 357(3), 266-281.
5. Kim, C. S., & Kim, S. W., Vitamin D and chronic kidney disease. *The Korean journal of internal medicine*, 2014: 29(4), 416-427.
6. Wolf, M., Shah, A., Gutierrez, O., Ankers, E., Monroy, M., Tamez, H., ... & Thadhani, R., Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney international*, 2007: 72(8), 1004-1013.
7. Holick, M. F., & Chen, T. C., Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, 2008: 87(4), 1080S-1086S.
8. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011: 96(7), 1911-1930.
9. Wacker, M., & Holick, M. F., Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013: 5(1), 111-148.
10. Jean, G., Souberbielle, J. C., & Chazot, C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*, 2017: 9(4), 328.
11. Holick, M. F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 2004: 80(6), 1678S-1688S.
12. Bikle, D., Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009: 94(1), 26-34.
13. Artaza, J. N., Mehrotra, R., & Norris, K. C., Vitamin D and the cardiovascular system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009: 4(9), 1515-1522.

14. Wang, T. J., Pencina, M. J., Booth, S. L., Jacques, P. F., Ingelsson, E., Lanier, K., ... & Vasan, R. S., Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008; 117(4), 503-511.
15. Pereira-Santos, M., Costa, P.R.D.F., Assis, A.M.O.D., Santos, C.A.D.S.T., & Santos, D.B. D., Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 2015; 16(4), 341-349.
16. Walsh, J. S., Bowles, S., & Evans, A. L., Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 2017; 24(6), 389-394.
17. Vanlint, S., Vitamin D and obesity. *Nutrients*, 2013; 5(3), 949-956.
18. Atkins, R. C., The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney International*, 2005; 67, S14-S18.
19. James, M. T., Hemmelgarn, B. R., & Tonelli, M., Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet*, 2010; 375(9722), 1296-1309.
20. Mizobuchi, M., Finch, J. L., Martin, D. R., & Slatopolsky, E., Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney international*, 2007; 72(6), 709-715.
21. Holick, M. F., Vitamin D In Health And Disease: Vitamin D for Health and in Chronic Kidney Disease. In *Seminars in dialysis* 2005; (Vol. 18, No. 4, pp. 266-275). Blackwell Science Inc.
22. Dusso, A., González, E. A., & Martin, K. J. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 2011; 25(4), 647-655.
23. Petchey, W. G., Johnson, D. W., & Isbel, N. M. Shining D'light on chronic kidney disease: mechanisms that may underpin the cardiovascular benefit of vitamin D. *Nephrology*, 2011; 16(4), 351-367.
24. El Nahas, A. M., & Bello, A. K., Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet*, 2005; 365(9456), 331-340.
25. Thadhani, R., Appelbaum, E., Pritchett, Y., Chang, Y., Wenger, J., Tamez, H., ... & Lloyd-Jones, D., Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *Jama*, 2012; 307(7), 674-684.
26. Nakashima, A., Yokoyama, K., Yokoo, T., & Urashima, M. (2016). Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World journal of diabetes*, 7(5), 89.
27. Kim, H. S., Chung, W., & Kim, S., Vitamin d, and kidney disease. *Electrolytes & Blood Pressure*, 2011; 9(1), 1-6.
28. Al-Badr, W., & Martin, K. J., Vitamin D and kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008; 3(5), 1555-1560.
29. Levin, A., Bakris, G. L., Molitch, M., Smulders, M., Tian, J., Williams, L. A., & Andress, D. L., Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney international*, 2007; 71(1), 31-38.