

T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİ OLMAYAN PERİTON DİYALİZ
HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ, İNSÜLİN
DİRENCİ VE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. MEHMET EMİN BİNDAL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HÜLYA TAŞKAPAN**

MALATYA-2010

T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİ OLMAYAN PERİTON DİYALİZ
HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ, İNSÜLİN
DİRENCİ VE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. MEHMET EMİN BİNDAL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HÜLYA TAŞKAPAN**

MALATYA-2010

İÇİNDEKİLER

DİZİN	Sayfa
İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ.....	II
GRAFİK VE ŞEKİL DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
4. BULGULAR	26
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	32
6.ÖZET	37
7. SUMMARY.....	39
8. KAYNAKLAR	41

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
TABLO 1. D vitamini eksikliği sebepleri.....	11
TABLO 2. İnsülin Direnci Sebepleri	15
TABLO 3. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri.....	16
TABLO 4. Hastaların demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları.....	26
TABLO 5. Hastaların ve kontrol grubunun demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları.....	27
TABLO 6. D vitamini normal ve eksik olan hastaların demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları.....	28
TABLO 7. D vitamin eksikliği olan hastaların ve kontrol grubunun demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları.....	29
TABLO 8. D vitamini düzeyi normal olan hastaların ve kontrol grubunun demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları.....	30
TABLO 9. D vitamini eksik ve normal olan hastalarda aktif D vitamini kullanımı.....	29
TABLO 10. HOMA-IR ve 25(OH)D ₃ ile diğer değerler arasındaki korelasyon analizi.....	30
TABLO 11. HOMA-IR değerini etkileyen faktörler (Çoklu regresyon analizi)	31

GRAFİK VE ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

ŞEKİL 1. Vitamin D2 ve D3'ün moleküler yapısı	4
ŞEKİL 2. Epidermisin katmanları	5
ŞEKİL 3. D vitamini metabolizması.....	9
ŞEKİL 4. Vitamin D ve PTH'nun normal kemik mineralizasyonu ve nöromusküler fonksiyonlar için plazma kalsiyum havuzu üzerine etkisi.....	12
ŞEKİL 5. İnsülin düzeyleri (0. ve 120. dk) ve insülin duyarlılık indeksi ile 25- hidroksivitamin D düzeyleri arasındaki logaritmik ilişki.....	17

KISALTMALAR

25(OH)D: 25 hidroksi vitamin D

1,25(OH)₂D: 1,25 dihidroksi vitamin D

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

VDR: Vitamin D reseptörü

DBP: D vitaminini bağlayıcı protein

HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance

VKI: Vücut kitle indeksi

iPTH: İntakt parathormon

UV-B: Ultraviöle-B

MED: Minimal eritemal doz

SPF: Sun Protection factor (Güneş koruma faktörü)

İDİ: İnsülin duyarlılık indeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini güneş ışığı vitamini olarak tanımlanır (1). İnsanlar D vitamini ihtiyaçlarının neredeyse tamamını güneş ışığı etkisiyle deride sentezlenmesi ile karşılarlar (9). Güneş ışığının bedava bir enerji kaynağı olmasına, kolay ulaşılabilirliğine rağmen D vitamini eksikliği toplumda sık karşılaşılan yaygın bir halk sağlığı problemidir.

D vitamini vücutta başlıca kalsiyum – fosfor metabolizması ve kas-iskelet sistemi üzerindeki etkisi ile bilinir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin hipertansiyon, glukoz toleransında bozulma, çeşitli kanserler, insülin direnci, hipertansiyon, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet gelişimi için de risk faktörü olduğu bildirilmiştir. D vitamini vücutta gördüğü birçok kilit fonksiyonla aslında steroid hormon gibi işlev görmektedir.

Diyalize giren son dönem böbrek hastalarında vitamin D düzeyi düşüklüğü çok sık karşılaşılan bir durumdur. Periton diyalizi programındaki 273 hastada yapılan çalışmada, 251 hastada (%92) serum Vitamin D düzeyi yetersiz bulunmuştur ve bu yetersizliğin diyabetik hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır (20). D vitamini eksikliği özellikle diyaliz hastalarında daha önemlidir çünkü bu hastaların çoğunun yaşlı olması, inaktif yaşam şekli ve güneş ışığı ve UV ışıktan daha az yararlanmaları aktinik vitamin D sentezinin azalmasına neden olur.

İnsülin direnci, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörüdür. Metabolik sendrom patogenezinde önemli olan insülin direnci, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı kronik böbrek yetmezliğinde daha da önem kazanmaktadır. D vitamini eksikliğinin insülin direnci gelişimi ile ilişkisi birçok çalışmada vurgulanmıştır. Diyabetik hastalarda D vitamini düzeyinin

diyabetik olmayanlara göre daha düşük olduğu, diyabet açısından riskli kişilerde vitamin D yetersizliğinin bozulmuş insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (23). Glikoz intoleransı, insülin direnci ve hiperinsülinemi diyalize giren hastalarda sık karşılaşılan durumlardır. Üremik toksinler, egzersiz intoleransı, metabolik asidoz, hiperparatiroidizm, vitamin D eksikliği kronik böbrek yetmezlikli hastalarda insülin direnci patogenezinde suçlanmaktadır. İntravenöz Vitamin D tedavisinin hemodiyalize giren hastalarda glukoz intoleransını, insülin direncini, hiperinsülinemiyi düzelttiği görülmüştür (24). Vücutta böbrek dışında prostat, kolon, deri, meme ve osteoblastlar gibi bir çok hücre 1 alfa hidroksilaz'a sahiptir ve lokal olarak 1,25(OH)₂D üretebilirler (9). Lokal 1,25(OH)₂D üretiminin hücre büyümesini kontrol altında tutmak ve hücrenin otonomi kazanarak kanserleşmesini önlemek gibi birçok etkisinin olduğu gösterilmiştir (1). Vitamin D eksikliği saptanan kronik diyaliz hastalarında kolekalsiferol veya ergokalsiferol replasmanının etkinliği konusunda çalışmalar çok sınırlıdır. Bu hastalara vitamin D daha çok aktif vitamin D formunda ve genellikle PTH baskılamak amacı ile verilmektedir.

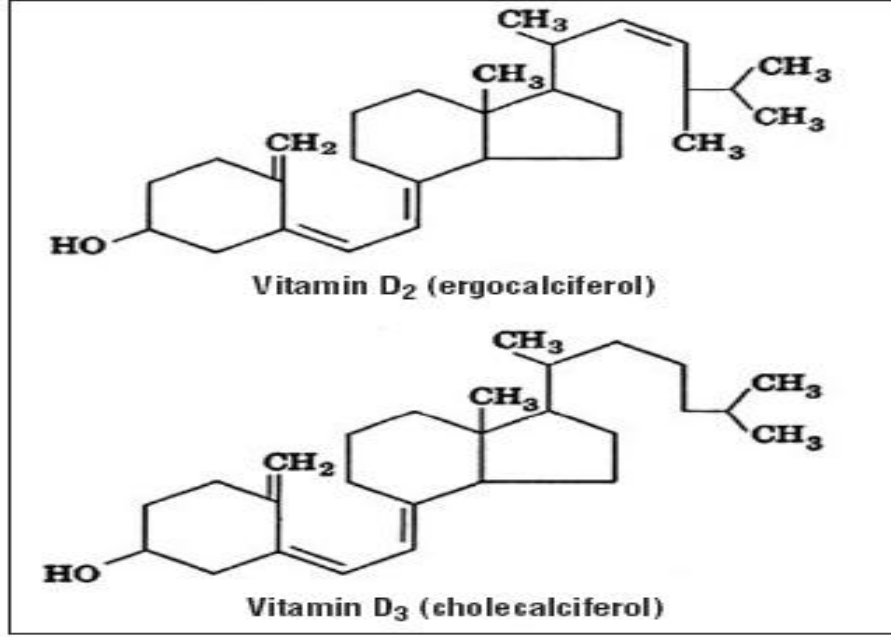
Vitamin D yağ dokuda depolandığı için obezlerde vitamin D'nin daha düşük olduğunu gösterir çalışmalar vardır. Bir çalışmada vücut yağ yüzdesi ile 25(OH) D düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğu, yağ yüzdesi arttıkça 25(OH)D'nin azaldığı görülmüştür (27).

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkez'inde takipli periton diyalizi programındaki diyabeti olmayan, PTH baskılamak amacı ile aktif vitamin D replasmanı yapılan 58 periton diyalizi hastası ve yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri uyumlu 25 sağlıklı gönüllüde 25 (OH) D düzeyi ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi ve vücut yağ dağılımının bu ölçeklere etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

D VİTAMİNİ ve FİZYOLOJİSİ

Vitaminler genel olarak vücutta yapılmayıp dışardan alınması gereken ve enzim tepkimelerinde kofaktör olarak görev alan bileşiklerdir. D vitamini ise hem dışardan alınan hem de vücutta yapılabilen bir vitamindir (1). Çok çeşitli formları olan D vitaminin iki temel formu; vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol)'dür. D3 ve D2 vitamini benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle 'D vitamini' (kalsiferol) olarak isimlendirilebilir (2). D3 vitamini deride sentezlenirken, D2 vitamini (ergokalsiferol) besinlerle alınır. D3 vitamininin sentetik formları da mevcuttur. D2 vitamini, D3 vitaminine göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlandığı için plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolaşımdan daha çabuk temizlenir (9). Vitamin D3, D2'ye göre çok daha aktiftir (20). Vitamin D2 ve D3 arasındaki yapısal farklılık yan zincirlerindedir. Vitamin D2'nin 22. ve 23. karbonları arasında çift bağ vardır ve 24. karbona bir metil grubu bağlıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Vitamin D₂ ve D₃'ün moleküler yapısı (5)

Vitamin D₂ omurgasızlar, mantarlar ve bitkilerde ultraviyole (UV) ışık etkisiyle ergosterol'den sentezlenir, omurgalılarda ise üretilmez. Ergosterol'ün UV ışığı güçlü absorbe etme yeteneği sayesinde organizma DNA, RNA ve proteinlerine UV ışınlarına karşı koruyucu kalkan olduğu ve organizmayı yüksek enerjili UV ışınların hasarından koruduğu ileri sürülmektedir (3). Vitamin D₃ insanda deride UV ışınların etkisiyle 7-dehidrokolesterol'den sentezlenir. D vitamini'nin steroid hormon değil de vitamin olarak isimlendirilmesi aslında, 1920'li yılların başında yapılan tarihi hatadır. D vitaminin yapısı klasik steroid hormonların (östrodiol, kortizol, aldosteron) yapısına çok yakındır. Teknik olarak D vitamini sekosteroiddir. Yani steroid halkasında kırılmış bir bağ olan steroiddir (4).

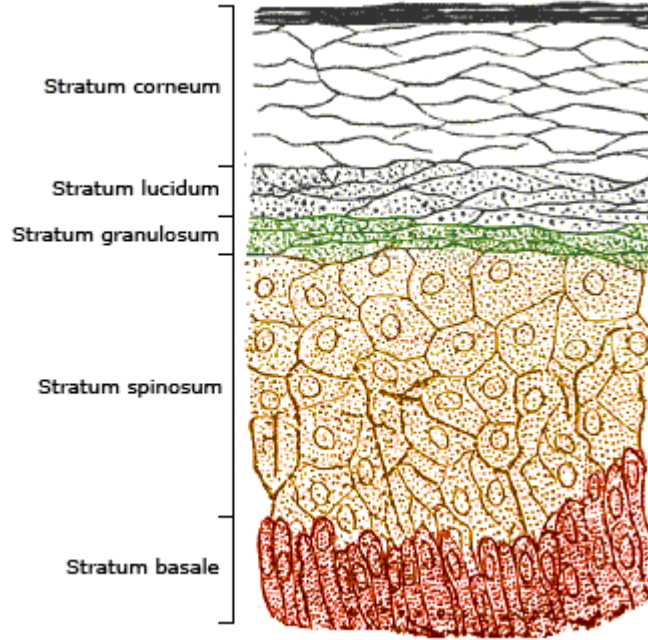
Deride D vitamini sentezi

İnsanlarda D vitamini ihtiyacının %90-100'ü güneş ışığı etkisiyle deride sentezlenerek karşılanmaktadır (9). D vitamini ve güneş ışığı arasındaki ilişki tarihte endüstrileşmeyle başlayan şehir hayatında büyüyen çocuklarda rikets hastalığının, kırsal kesimde kirli ortamlarda büyüyen çocuklara göre çok daha fazla görülmesi gibi gözlemlerle başlamıştır (1).

D vitamini deride fotokimyasal olarak 7-dehidrokolesterol'den sentezlenen prohormondur (4). 7-dehidrokolesterol'den UV-B etkisiyle önce previtamin D₃ oluşur. Previtamin D₃ daha sonra spontan izomerizasyonla vitamin D₃'e dönüşür.

Deri hücrelerinde sentezlenen D3 vitamini, hücre dışı alana ve oradan dermal kapillere geçer. D3 vitamini, D vitamini bağlayan Protein'e (DBP) bağlanarak dolaşımda taşınır. Bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır (9). Deride fazla sentezlenen D3 vitamini, UV-B ışınlarının etkisiyle biyolojik olarak inaktif fotoizomerlerine (lumisterol, takisterol) dönüştürülür. Bu durum gereksiz D vitamini sentezini önleyerek, canlıyı D vitamini intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (9).

Deri, altta dermis ve üstte epidermis denen iki ana katmandan oluşur. Epidermis kendi içinde beş katmana ayrılmıştır. Şekil 2'de epidermin katmanları dıştan içe doğru gösterilmiştir.



Şekil 2. Epidermin katmanları (75)

En fazla 7-dehidrokolesterol stratum basale ve stratum spinosumda bulunur. Yani en fazla vitamin D3 sentezi burada yapılmaktadır. Epidermis'te çeşitli tipte hücreler bulunur. En sık görülenleri keratin sentezleyen ve derinin suya direncini sağlayan 'keratinositler' ve deriye rengini veren 'melanosit'lerdir. Melanosit'ler melanin sentezler ve daha çok stratum basale'de yerleşmişlerdir.

Gelen UV foton miktarını ve/veya derideki 7-dehidrokolesterol miktarını etkileyen herhangi bir faktör D vitamini sentezini de etkiler. Deride UV etkisiyle vitamin D3 sentezini etkileyen dört önemli faktör vardır (4).

- 1- UV ışının miktarı,
- 2- UV ışının niteliği (türü-UV B, dalga boyu)
- 3- Derideki 7-dehidrokolesterol miktarı,
- 4- Derideki melanin miktarı

Mevsimler, gün içindeki zaman, dünya üzerindeki konum (kutuplara yakın bölgeler) , güneşten koruyucu kremler, cam gibi faktörler stratum spinosum ve stratum bazale'ye ulaşan UV ışın miktarını etkileyerek D vitamini sentezini etkilerler. Ayrıca gelen UV ışının türü ve dalga boyu da önemlidir. 7-dehidrokolesterol'den vitamin D₃ sentezi 290-315 nm arası dalga boyunda UV-B ışınıyla gerçekleşmektedir (1). En fazla sentez 295-297 nm dalga boyunda olur (4).

Gün içindeki zaman, mevsimler, denizden yükseklik, ekvatordan uzaklık gelen UV-B miktarı etkileyerek derideki D vitamini sentezini önemli oranda değiştirir (9). Kışın dünya güneşe daha yakın olmasına rağmen güneş ışınları daha yatay gelmekte ve daha fazla UV-B foton ozon tabakası tarafından absorbe edilmektedir. Kasım-şubat ayları arasında 37. paralelin üzerinde dünya yüzeyine ulaşan UV-B miktarı yaklaşık %80-100 (paralele bağlı olarak) azalmaktadır. Aynı şekilde sabahın erken saatlerinde ve akşama doğru güneş ışınları eğik geldiğinden gelen UV-B miktarı öğlen saatlerine göre azdır. İlkbahar, yaz, sonbahar aylarında 10 ile 15 saatleri arası dünya yüzeyine D vitamini sentezlemek için yeterli UV-B'nin geldiği en uygun zamandır (1).

İnsan derisi genel olarak yeterli miktarda 7-dehidrokolesterol içermektedir (4). Ancak epidermis'teki 7-dehidrokolesterol miktarı yaşla beraber azalmaktadır. Bu nedenle 70 yaşında bir insan, aynı miktarda güneş ışığına maruziyette 20 yaşındaki bir insanın %25'i kadar D vitamini sentezleyebilmektedir. Yaşlanmayla 4 kata kadar azalan D vitamini sentezine rağmen yine de yeterli miktarda güneş ışığından istifade edilirse deri D vitamini ihtiyacını karşılayacak kapasiteye sahiptir (1).

Derideki melanin, UV-B için filtre görevi görür ve alt katmanlara ulaşan ışın miktarını azaltarak vitamin D₃ sentezini azaltır. Bu duruma göre değerlendirme yapan Loomis dünyada ırkların dağılımının D vitamini sentezindeki bu düzenlemeye bağlı olabileceği varsayımına varmıştır (8). (Ekvator çevresinde yaşayanların daha koyu, kutuplara yakın bölgelerdekilerin daha açık tenli olması). Melanin UV-B'yi absorbe etmede 7-dehidrokolesterol ile yarışır. Yapılan bir çalışmada zenci kadınların plazma 25(OH)D₃ düzeyi, tüm mevsimlerde, beyaz kadınların 25(OH)D₃ düzeyinin yarısından daha az bulunmuştur (4). Koyu tenli kişiler aynı miktarda D vitamini

sentezleyebilmeleri için daha uzun süre güneş ışığına maruz kalmalıdır (1). Artan deri koyuluğu D vitamini sentezini 50 kata kadar azaltabilir (9).

Güneş koruyucu kremler de stratum bazale ve stratum spinosum'a ulaşan UV-B miktarını azaltırlar. SPF (sun protection factor) 8 olan güneş koruyucu krem D vitamini sentezini %95'e kadar azaltabilir. SPF 15 olan bir krem D vitamini sentez kapasitesini %98'den fazla azaltır (1). [Sun protection faktör; tanım: koruyucu krem ile deride güneş yanığı oluşturan UV-B dozu ile koruyucu krem olmadan deride güneş yanığı oluşturan UV-B miktarlarının oranıdır. SPF 15 olan bir krem kişinin derisinde normalde yanık oluşturacak UV-B dozunun 15 katına kadar UV-B'ye maruz kalsa da yanık oluşturmaz (7)].

Güneş ışığı insanlar için en iyi ve en güvenilir D vitamini kaynağıdır. Mayo ile 1 minimal eritemal doz (MED; ciltte hafif kızarıklık oluşturan miktar) güneş ışığına maruziyet ağızdan 10.000 -25.000 IU arası D vitamini almakla eşdeğerdir. Eller, yüz, kollar ve bacakların kısa bir süre güneş ışığına maruziyeti ile bunun %25'i kadar D vitaminine denktir. Bu şekilde hafta 2-3 kez güneş ışığında istifade ile vücudun D vitamini ihtiyacı ve depolaması fazlasıyla karşılanabilir (9). Eğer güneş ışığından yeterli istifade edilemiyorsa günlük en az 400 IU D vitamini desteği önerilmektedir (30). İlkbahar, yaz, sonbahar'da 10 ile 15 saatleri arasında 5-15 dakika güneş ışığından istifade tip 2-3 cilt koyuluğuna sahip kişiler için yeterlidir.(Akdeniz ırkı daha koyu, tip 4 cilt tipine sahiptir). Sonrasında güneş ışığının zararlı etkilerinden korunmak için SPF 15 ve üzeri olan güneş koruyucu kremler önerilmektedir (1).

D Vitamininin besinsel kaynakları ve emilimi

Çok az gıda doğal olarak D vitamini içermektedir. Somon balığı, uskumru, saldalye, ton balığı, yılanbalığı, kedi balığı gibi yağlı balıklar iyi birer D vitamini kaynağıdır. Somon balığının yaklaşık 100 gramında 360 IU D vitamini vardır. Yumurta sarısının da D vitamini içerdiği bildirilmiş ama içindeki D vitamini 50 IU'yi geçmez. Işınlanmış (irradiated) mantarlar da D vitamininden zengindir (1,10). Yüz gr sığır karaciğeri 15 IU D vitamini içerir (10). Ayrıca süt, portakal suyu ve diğer meyve suları, bazı ekmekler ve tahıllara D vitamini takviyesi yapılarak zenginleştirilmektedir (1).

Diyetteki D vitamininin %60-90'ı kolesterol ve diğer yağda çözünür sterollerinkine benzer bir mekanizma ile ince bağırsaktan emilir. Emilen D vitamini,

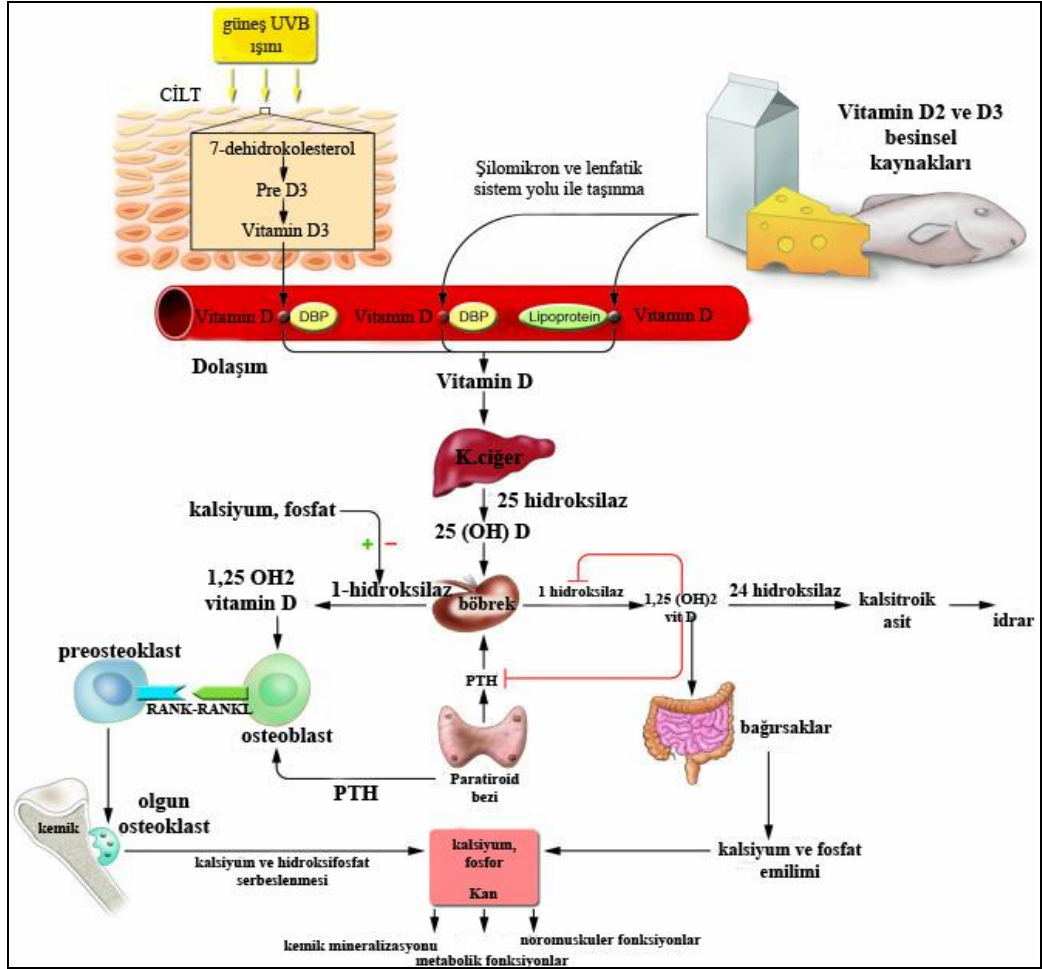
lenfatik sisteme geçer ve şilomikronun yapısına katılır. Bu emilimi safra tuzları kolaylaştırır. Emildikten sonra sistemik dolaşıma geçen D vitamini kanda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) tarafından karaciğere taşınır (26).

D Vitamini metabolizması

Vitamin D₂ ve D₃ benzer yolla metabolize olduğundan ikisi birlikte 'D vitamini' olarak adlandırılabilir (1). Barsaktan emildikten veya deriden dolaşıma geçtikten sonra D vitamini kanda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır. DBP karaciğerde sentezlenen alfa globulindir. D vitamini karaciğerde mitokondri ve mikrozomlarda sitokrom p-450 benzeri enzimlerle (25-hidroksilaz) hidroksillenir. Bu reaksiyon sonucu 25(OH)D oluşur. 25(OH)D, dolaşımdaki ve depolardaki D vitaminin ana şeklidir. Dolaşımda 25(OH)D'nin %88'i DBP'le, %0,03'ü serbest halde geri kalanı da albumine bağlı halde taşınır. 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Ancak DBP'nin nefrotik sendrom gibi idrarda kaybının arttığı durumlarda DBP'de azalmayla beraber 25(OH)D'nin de yarı ömrü belirgin kısalır. 25(OH)D daha sonra böbrekte proksimal kıvrımlı tübül hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz'la 1,25(OH)₂D₃'ye (kalsitriol) dönüşür. Kalsitriol (1,25(OH)₂D₃) aktif D vitamini formudur (46,9,11). Hem 25(OH)D₃ hem de 1,25(OH)₂D₃ plazmada vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlı halde taşınır. Bu protein asla sature olmaz. 1,25(OH)₂D₃'ün DBP'ne afinitesi 25(OH)D₃'ten 350 kat daha azdır. Plazma 25(OH)D₃ seviyesi arttığında 1,25(OH)₂D₃ DBP'ten ayrılır (66). Böbreklerde aktif D vitamini 1,25(OH)₂D₃ sentezi serum PTH, Ca, P düzeylerine göre 1 alfa hidroksilaz enzimi üzerinden düzenlenir (26). Artan 1,25(OH)₂D₃ 24 hidroksilaz enzimini uyararak kendi yıkımı artırır ve inaktif metaboliti olan 24,25(OH)₂D₃ oluşturur ve idrarla atılır (1). Bir alfa hidroksilaz enzimi böbrek dışında osteoblastlar, kolon ve prostat gibi vücuttaki birçok dokuda da bulunmaktadır ve bu dokular lokal olarak 1,25(OH)₂D₃ sentezlerler (13,14). Lokal 1,25(OH)₂D₃ sentezi D vitaminin otokrin ve parakrin fonksiyonları için önemlidir. D vitaminin kalsiyum-fosfor metabolizması ile ilgili fonksiyonları 25(OH)D'den bağımsızken, lokal fonksiyonlar 25(OH)D'ye bağımlıdır. Bu nedenle 25(OH)D düzeyi düşük olan kişiler bu (otokrin-parakrin) fonksiyonlar için yeterli miktarda lokal kalsitriol sentezleyemezler. Yani D vitamini eksikliği durumlarında dolaşan kalsitriol miktarı normal olabilmesine rağmen 25(OH)D'yi substrat olarak kullanan dokularda kalsitriol konsantrasyonu düşük olabilir (6, 14, 15). Artmış D

vitamini alımı veya güneş ışığına artan maruziyetle 25(OH)D konsantrasyonunun 30 ng/ml'nin üzerine çıkması 1,25(OH)₂D₃'nin ekstrarenal doku ve hücrelerde (kolon, meme, akciğer, aktive makrofajlar ve paratiroid hücreleri gibi) maksimal sentezi için önemlidir (1).

Şekil 3'te D vitamini metabolizması ve kalsiyum dengesi üzerine etkileri gösterilmiştir.



Şekil 3. D vitamini metabolizması

D vitamini hormonal aktif formu nükleer reseptörler (VDR; vitamin D reseptörü) üzerinden birçok fonksiyon görür. VDR birçok dokuda bulunur; enterosit, osteoblast, distal renal tübül hücreleri, paratiroid bezi hücreleri, deri keratansitleri, promyelositler, lenfositler, prostat, kolon, hipofiz bezi, over, beyin, kalp, mide, meme, pankreas beta hücreleri VDR taşırlar (9,16).

D Vitamini düzeyinin saptanması

İnsanda vitamin D düzeyini belirlemenin tek yolu kanda $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'yi ölçmektir. $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'nin yarı ömrü yaklaşık 2 haftadır. Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vücutta D vitamini düzeyini değerlendirmek için asla kullanılmamalıdır. Çünkü $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün dolaşımında yarı ömrü 4 saatten kısadır. Ayrıca dolaşımında $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'den 1000 kat daha az bulunur. En önemlisi de insanda D vitamini eksikliği olduğunda kompensatuar olarak artan PTH, böbrekte 1 alfa hidroksilaz'ı uyararak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini artırır. Kişide D vitamini eksikliği olsa ve $25(\text{OH})\text{D}$ düşse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi sabit kalır, hatta yükselebilir. Bu nedenlerden dolayı $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ölçümü yanıltıcı olabilir (1). Sağlıklı kişilerde ve böbrek yetmezliği olanlarda $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün plazma düzeyini ölçümü ile D vitamini eksikliği saptanır. Ancak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ölçümü ise depolar hakkında hiçbir bilgi sağlamaz.

Birçok laboratuarda $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi için üst sınır 125nmol/L (50ng/ml)'dir. Ancak cankurtaranlarda veya güneşlenenlerde $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi 100ng/ml 'nin üstünde olmasına rağmen intoksikasyon olmaz. D vitamini zehirlenmesi için üst sınır 150ng/ml 'dir. Toplumda D vitamini eksikliği çok sık olduğundan toplum ortalamasına göre bir alt sınır belirlemek doğru olmaz (23). PTH düzeyleri $25(\text{OH})\text{D}$ işlevlerinin göstergesi kabul edilirse, $25(\text{OH})\text{D}$ 78nmol/L (30ng/ml) iken PTH düzeyi plato yapmaya başlamıştır. Malaban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise D vitamini eksikliği olan kişilere vitamin D2 vermişler ve $25(\text{OH})\text{D}$ 'de artış ile PTH'daki düşmeyi gözlemlemişlerdir. $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi 20ng/ml ve üzerinde PTH seviyesinde anlamlı değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir (1).

D Vitamini eksikliği sıklığı ve nedenleri

D vitamini eksikliği büyük bir sağlık sorunudur. Sadece çocuklarda değil, sağlıklı genç, orta yaşlı ve yaşlılar da sıktır. Güneş ışığı görmeyen, sürekli çalışan veya güneş koruyucu kullanan öğrenciler ve genç erişkinler risk altındadır. Boston Tıp merkezinde yapılan çalışmada 18-29 yaş arası öğrenci ve doktorlarda %32 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır. Yaşları 9-13 arası olan beyaz kızlarda kış sonunda %48 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır ve kullandıkları güneş kremleri nedeniyle %17'sinde yaz sonunda bile D vitamini eksikliğinin sebat ettiği görülmüştür (1).Yakın zamanda yapılan çalışmada doğurganlık çağındaki Afrika kökenli kadınlarda kış sonunda %41 oranında vitamin D eksikliği saptanmıştır (9). Sağlıklı yaşlı Avrupalılarda

yapılan Seneca çalışmasında erkeklerin %36 'sında, kadınların %47 'sinde 25(OH) D düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olduğunu göstermiştir (17). Gonzalez ve ark.'ları hemodiyaliz hastalarının %97 sinde D vitaminin normalin altında olduğunu, %17'sinde D vitamini yetersizliği, %66 'sında orta düzeyde eksiklik,%14'ünde ciddi eksiklik olduğunu saptamışlardır (18). Yakın zamanda LaClair ve ark.'larının yaptığı çalışmada coğrafi bölge dikkate alınmaksızın, orta ve ciddi kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda 25(OH)D3 eksikliği ve yetersizliğinin yüksek sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir (19).

Taşkapan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik periton diyalizi yapılan 273 hastada %92 oranında D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır. Bunların %43'ünde ciddi vitamin D eksikliği, %48,4'inde orta düzeyde vitamin D eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (20).

D vitamini eksikliği için risk faktörleri; 1) Term dışı doğumlar, 2) Koyu cilt, 3) Güneş ışığından yetersiz yararlanma, 4) Şişmanlık, 5) Beslenme bozukluğu, 6) Yaşlılık olarak sıralanabilir (5). D vitamini eksikliğini nedenleri tablo 1'de olarak gösterilmiştir.

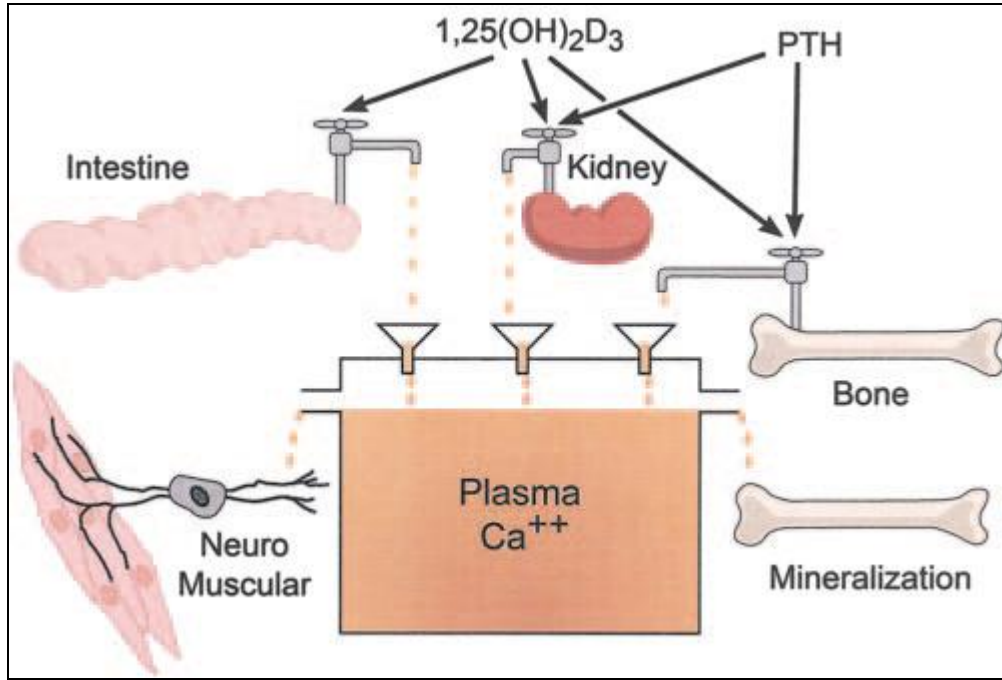
Tablo 1. D vitamini eksikliği sebepleri (21)

<ol style="list-style-type: none">1) Emilim yetersizliği<ol style="list-style-type: none">a) Diyetteki yetersizlikb) Yetersiz güneş ışığı (ırk, yaşam şekli, güneş koruyucular, coğrafi korum vs.)c) Emilim bozukluğu (inflamatuar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, gastrektomi/barsak cerrahisi, pankreatik yetmezlik)2) 25 hidroksilasyonda bozukluk<ol style="list-style-type: none">a) Karaciğer hastalıkları (siroz, alkolik karaciğer hastalığı)b) İlaçlar (antikonvülsanlar ve rifampin)3) 1,25 hidroksilasyonda bozukluk<ol style="list-style-type: none">a) Hipoparatiroidib) Böbrek yetmezliği4) Serum vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalma<ol style="list-style-type: none">a) Böbrek yetmezliğib) Nefrotik sendrom

D Vitamini eksikliğini sonuçları

D vitamini eksikliğini kalsiyum ve kemik metabolizması bozulur. D vitaminin en önemli görevi serum kalsiyum düzeyini fizyolojik sınırlar içinde tutmaktır

(1). Plazma kalsiyum, fosfor düzeyinde azalma kemik mineralizasyonda bozulmaya yol açar, bu da çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi ile sonuçlanır (16). D vitamini eksikliği olan çocuklar genetik olarak ulaşmaları gereken boy ve kemik kitlesine ulaşamazlar (1). D vitamini serum kalsiyumunu 3 farklı yolla artırır. İlki barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Diyetle yeterince kalsiyum yoksa ikinci olarak osteoblastlar üzerindeki VDR üzerinden osteoblastları uyarır. Uyarılan osteoblastlar dinlenme halindeki osteoklastları aktive eder. Bu şekilde kemik yıkımı ile kemikten kana kalsiyum geçişi sağlar. Kemikten kana kalsiyum salınımı için PTH'nun da bulunması gerekir. Üçüncü yol ise böbrek distal tübüllerinde kalsiyum geri emilimini arttırmaktır. Bunun için de PTH varlığı gereklidir (16). Kalsiyum düşüklüğü nedeniyle artan PTH böbrekte 1 alfa hidroksilaz'ı uyararak aktif D vitamini sentezini artırır. Şekil 4'te D vitamini ve PTH'nun plazma kalsiyum havuzuna etkisi gösterilmiştir.



Şekil 4. Vitamin D ve PTH'nun normal kemik mineralizasyonu ve nöromusküler fonksiyonlar için plazma kalsiyum havuzu üzerine etkisi(16)

Osteomalazili veya riketsi olan D vitamini eksikliği olan erişkin ve çocuklarda tipik olarak serum kalsiyumu normaldir. Bu çoğu klinisyenin tanıyı gözden kaçırmamasına neden olabilir. Ancak riketsin veya osteomalazinin nedeni kalsiyum düşüklüğü değildir. D vitamini eksikliğine bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidi idrardan fosfor kaybına ve barsaktan fosfor emiliminde azalmaya neden olmaktadır.

Açlık fosfor düzeyi düşük veya normalin alt sınırındadır. Normalin alt sınırda fosfor ve normalin alt sınırında kalsiyum kemik mineralizasyon bozukluğu (rikets ve osteomalazi) ile sonuçlanmaktadır (1).

Osteomalazide mineralizasyonu bozulmuş kemik kollajen yapı daha çok su çeker ve periosta doğru genişler. Bu nedenle osteomalazili kişiler çoğunlukla kemik ağrısından yakınır. Kas fonksiyonları için de D vitamini önemlidir. D vitamini eksikliği kas güçsüzlüğüne neden olmaktadır. Kemik ağrıları ve kas güçsüzlüğü olan bu hastalar sıklıkla fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, miyozit veya diğer kollajen damar hastalıkları ile karıştırılır ve yanlış tanı alırlar (1).

D Vitamininin kalsiyum dışı etkileri

Vitamin D reseptörü (VDR) vücutta birçok dokuda bulunur. İnce barsak, kolon, osteblast, aktive T ve B lenfositler, pankreas beta hücreleri, kalp, beyin, deri, gonad, prostat, meme ve mononükleer hücreler VDR içerirler (1). Tanaka ve arkadaşları VDR taşıyan fare lösemi hücrelerinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün çoğalmayı durdurduğunu ve hatta bu hücreleri olgun makrofajlara farklılaşmasını uyardıklarını rapor etmişlerdir (6). Bu gibi yayınlardan sonra lösemi tedavisinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün kullanılabileceği ile ilişkili çalışmalar yapılmış ancak hayal kırıklığı yaratmıştır.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kanser tedavisinde kullanılamasa da etkili antiproliferatif etkisinden dolayı psöriazis tedavisinde klinik kullanımı kanıtlanmıştır. Keratinositler VDR içerir ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ çoğalmalarını inhibe eder ve olgun hücrelere dönüşümünü uyarır.

D vitamininin ayrıca insülin sentezinde artış, aktive T ve B lenfositlerin fonksiyonlarının düzenlenmesi, miyokard kasılması üzerine etkileri, inflamatuvar barsak hastalıklarına karşı koruyuculuk gibi vücutta birçok fonksiyonda etkili olduğu gösterilmiştir (1).

D Vitamini eksikliği ve coğrafi konum ile kanser - otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki

Kanser vakalarının dağılımına bakılırsa coğrafi konum ve kanserler arasında ilişki olduğu görülebilir. Garland ve arkadaşları Amerika'da kutuplara daha yakın bölgelerde yaşayanlarda kolon ve meme kanseri riskinin daha yüksek olduğunu rapor

etmişlerdir (1). Yapılan prospektif bir çalışma 25(OH)D düzeyinin 20ng/ml'nin altında olması durumunda kolon kanseri riskinin 2 kat arttığı göstermiştir. 25 (OH) D 20ng/ml üzerinde ise prostat kanseri riski %50 azalmaktadır. Grant güneş ışığından mahrum kalmanın meme kanseri mortalitesinin %25 sebebi olabileceğini ve güneş ışığından yeterince yararlananların kansere bağlı erken ölüm oranının daha az olduğunu bildirmiştir (1).

Ekvator'dan uzaklık ile multipl skleroz ve kalp damar hastalıkları arasında da ilişki vardır. Rostand Asya, Avrupa ve Amerika'da yüksek paralelde yaşayanlarda hipertansiyonun daha sık olduğunu gözlemlemiştir. Multipl skleroz ile ekvator'dan uzaklık arasındaki ilişki daha iyi bilinmektedir. Otuz beşinci paralelin altında doğan ve yaşayan veya hayatının ilk 10 yılını 35. paralelin altında geçirenlerde hayat boyu multipl skleroz gelişme riski 35. paralelin üstünde yaşayanlara göre artmıştır. Bu UV-B ışınlarının azlığına bağlanabilir. Mahon ve arkadaşları D vitamini alımı arttıkça multipl skleroz vakalarının azaldığını gözlemlemiştir.

Epidemiyolojik veriler bakıldığında ekvatora daha yakın bölgelerde yaşayanlarda birçok kronik hastalık riski düşüktür. Bu durum D vitamini bu bölgelerde daha fazla sentezlenebilmesi ile açıklanmıştır. Artan D vitamini alımının kronik hastalık riskini azalttığına dair bilimsel kanıtlar artmaktadır. Örneğin çocuklara 1 yaşından itibaren 2000 IU/gün D vitamini verilmesi gelecek 20 yılda tip 1 diyabet gelişim riskini %80'e kadar azaltmaktadır. D vitamini alımı ile romatoid artrit riski azalmaktadır. Erişkinlerde solaryumda UV-B alımı ile kanda 25(OH) D %100'e kadar artmaktadır ve bu hipertansiyon tedavisinde etkilidir. Ancak sadece UV-A ışını veren solaryumda ise 25(OH) D düzeyine ve hipertansiyon üzerine etkisi olmamıştır. Kalsiyum ve D vitamini alımı kolon kanseri riskini azaltmaktadır.

Görüldüğü gibi D vitamini çok geniş tedavi edici ve sağlıklı yaşam için gerekli işlevlere sahiptir. Tüm bu işlevleri D vitamini birçok dokuya dağılmış VDR'leri üzerinden yapmaktadır. 1,25(OH)₂D hem normal hücrelerde hem kanser hücrelerinde hücre büyümesi kontrolünde en önemli düzenleyicilerden biridir. Artan D vitamini alımı ve güneş ışığından yeterince istifade ile kanda 25(OH)D düzeyinin 30ng/ml üzerinde olması böbrek dışı birçok dokuda 1,25(OH)₂D üretimi için gereklidir (1). Prostat, kolon, deri, osteoblastlar 1 alfa hidroksilaz'a sahiptir ve lokal olarak 1,25(OH)₂D üretebilirler (9). Meme, akciğer, aktive makrofajlar ve paratiroid hücreleri lokal 1,25(OH)₂D sentezleyebilir. Lokal 25(OH)₂D üretiminin hücre büyümesini kontrol altında tutmak ve hücrenin otonomi kazanarak kanserleşmesini önlediği düşünülmektedir (1).

Li ve arkadaşları fare modelinde 1,25(OH)₂D₃'nin hipertansiyonda önemli olan renin hormonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir (22). Bu durum kronik olarak D vitamini eksikliği olan afrikan amerikalılarda hipertansiyon ve kalp damar hastalığı sıklığını açıklayabilir (9).

D Vitamini ve insülin direnci arasındaki ilişki

İnsülin direnci, hedef dokularda insüline cevabın azalması olarak tanımlanabilir (72). Çoğunlukla Tip 2 diyabette görülen insülin direnci normal glukoz toleransı olan bireyler de görülebilir. İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösteren faktörlerin birlikteliğinden oluşan Metabolik sendrom gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. Obezite, sedanter yaşam, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı, perinatal malnutrisyon insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (74). İnsülin direncinin birçok sebepleri vardır (Tablo 2)

Tablo 2. İnsülin Direnci Sebepleri

<p>1) Kalıtsal sebepler</p> <ul style="list-style-type: none">a) Leprechaunism (insülin reseptör mutasyonu)b) Rabson-Mendenhall sendromu (insülin reseptör mutasyonu)c) Tip A insülin direnci sendromu(insülin reseptör mutasyonu)d) Bazı lipodistrofiler <p>2) Sekonder insülin direnci</p> <ul style="list-style-type: none">a) Obeziteb) Karşıt hormonlarda artış (Glukokortikoidler, katekolaminler, büyüme hormonu, plasental laktojen)c) Hareketsiz yaşamd) Stres, enfeksiyon (Karşıt hormonlarda artışa bağlı)e) Gebelik (plasental laktojene bağlı)f) İmmün Aracılı (anti-insülin antikorlar, antiinsülin reseptör antikorları)g) Diğer (üremi, siroz, ketoasidoz, açlık) <p>3) Etyolojisi bilinmeyen (Hipertansiyon, Polikistik over sendromu, Sendrom X)</p>
--

İnsülin direnci çok çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Yüksek dozda insüline rağmen hiperglisemi olması tipik bulgusu olmasına rağmen insülin direnci olan birçok hastada belirgin hiperglisemi bulunmaz. Hastalarda insülin direnci olduğunu düşündüren bazı klinik bulgular olabilir. Akantozis nigrikans, polikistik over sendromu,

lipodistrofi (lipoatrofi), hızlanmış veya bozulmuş lineer büyüme, amenore, hirsutizm, virilizasyon, infertilite (kadınlarda), kas krampları, hipertrigliseridemi görülebilir. Akantozis nigrikans ve deri çıkıntıları (skin tag) sıklıkla primer insülin direnci vakalarına eşlik ederler. Akantozis nigrikans genellikle boyun arka kısım, aksilla, kasık ve dirseklerin üst kısmına yerleşen kahverengi, hiperkeratotik plaklar şeklindedir. Nonalkolik steatohepatit ve bazı kanserlere de insülin direnci/hiperinsülinemi tablosunun eşlik ettiği görülebilir (74).

İnsülin direnci intravenöz glikoz tolerans testi, insülin süpresyon testi veya öglisemik insülin klamp tekniği ile değerlendirilebilir. Bu testler altın standart olmasına rağmen rutin klinik uygulamada pratik yaklaşımlar değildirler (72). Açlık insülin düzeyinin 15 µU/ml'den fazla veya zirve insülin düzeyinin 150 µU/ml'den fazla ve/veya OGTT'nin 120. dakikasındaki insülin düzeyinin 75 µU/ml'den fazla olması hiperinsülinemik düzeylerdir ve insülin direnci olduğu sonucuna varılır (43). OGTT'de insülin duyarlılığı çok sayıda göstergeyle değerlendirilebilir (Tablo 3). Bu göstergelerden en sık kullanılanları; başta “homeostatic model assessment of insulin resistance” (HOMA-IR) olmak üzere, “fasting glucose/insulin ratio” (FGIR) ve “quantitative insulin sensitivity check index” (QUICKI) tir (36).

Tablo 3. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri (42)

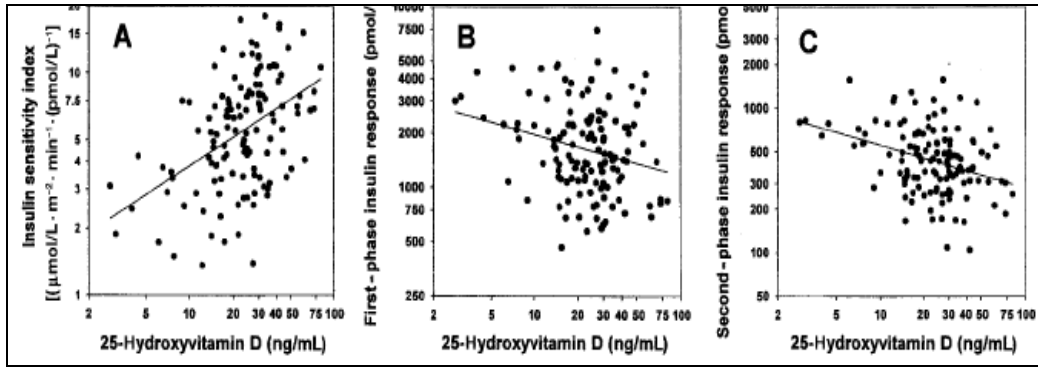
HOMA-IR:	$\frac{\text{glukoz 0. dk (mmol/l)} \times \text{insülin 0. dk (}\mu\text{IU/ml)}}{22.5}$
FGIR :	$\frac{\text{glukoz 0. dk (mg/dl)}}{\text{insülin 0. dk (}\mu\text{U/ml)}}$
QUICKI :	$1 / (\log (\text{insülin 0. dk}) + \log (\text{glukoz 0. dk}))$

HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance, **FGIR:** Fasting glucose/insulin ratio, **QUICKI:** Quantitative insulin sensitivity check index

HOMA-IR hesaplamasında ölçüm hatalarını en aza indirmek için açlık glukoz ve insülin ölçümlerinin 5 dakika arayla 3 kez tekrarlanıp ortalamasının alınması önerilir (44). Değişik epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı bireylerin ve değişik düzeyde glukoz intoleransı olanların insülin direnç durumları HOMA-IR formülü kullanılarak

araştırılmıştır. Bu çalışmalarda insülin direnci varlığı HOMA-IR değerinin 2,5'ten yüksek olması olarak kabul edilmiştir (45).

D vitamini düşüklüğünün glukoz intoleransı için risk faktörü olduğu uzun süredir öne sürülmektedir. Tip 2 diyabetlilerde 25(OH)D düzeyi diyabetik olmayanlara göre daha düşüktür. Tip 2 diyabetli kadınlarda D vitamini eksikliği daha sıktır. Diyabet riski taşıyanlarda D vitamini eksikliği bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir. Vitamin D insülin duyarlılığını veya pankreas beta hücre fonksiyonunu etkileyerek Tip 2 DM patogenezinde rol oynayabilir. Yüzyirmialtı kişi üzerinde yapılan bir çalışmada 25(OH)D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında bağımsız ve pozitif ilişki bulunmuştur. Bu çalışmadaki 1. ve 2. faz insülin salınımları (0. ve 120. dakika) ile 25(OH)D düzeyi arasındaki negatif ilişki sırasıyla Şekil 5B ve Şekil 5C'de, hiperglisemik klemp tekniği kullanılarak hesaplanan insülin duyarlılık indeksi (İDİ) ile 25(OH)D düzeyi arasındaki pozitif ilişki Şekil 5A'da gösterilmiştir (23).



Şekil 5. İnsülin düzeyleri (0. ve 120. dk) ve insülin duyarlılık indeksi ile 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasındaki logaritmik ilişki (23)
İDİ: İnsülin duyarlılık indeksi, 25OHD: 25-hidroksivitamin D.

D vitamini eksikliği, metabolik sendrom ve tip 2 DM için risk faktörüdür (23). D vitamini insülin salınımı için çok önemlidir. D vitamini eksikliğinde pankreastan insülin salınımı azalmaktadır (76). Diyetle D vitamini desteği bozulmuş insülin salınımını düzeltmiştir. D vitamini beta hücrelerinde insülin salınım kapasitesini arttırması yanında proinsülin'in insülin'e dönüşümünü de arttırır. D vitamini düzeyinin 10ng/ml'den 30 ng/ml'ye çıkması ile insülin duyarlılığında %60'a kadar artış olmaktadır. İnsülin direncinde bu azalma pankreas beta hücreleri üzerindeki yükü azaltarak bozulmuş glukoz toleransını düzeltebilir. D vitamini sonrası insülin duyarlılığında %60 düzelleme, metformin ve troglitazon'lara bağlı insülin duyarlılık artışından fazladır (metformin

insülin duyarlılığını %13, troglitazon %54 arttırmaktadır) (23). Mak RH. hemodiyaliz hastalarında 1,25(OH)₂D₃ tedavisinin PTH'da baskılanma yapmadan glukoz tolerans bozukluğunu, insülin direncini, hipoinsülinemi, hipertrigliseridemi düzelttiğini bildirmiştir (24). Glikoz intoleransı olan hemodiyaliz hastalarında kalsitriol tedavisi glikoz intoleransında düzelmeye sağlayabilir (57).

Diyalize giren diyabetik kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda diyabeti olmayanlara göre 25(OH)D₃ düzeyi daha düşük bulunmuştur (20). Diyalize giren 76 hastada yapılan çalışmada diyabetik grupta ortalama 25(OH)D₃ düzeyi 11± 5,6ng/ml, diyabetik olmayanlarda ise 22±9,4ng/ml saptanmıştır (25) .

D Vitamini ile vücut yağ dağılımı arasında ilişki

Vücut yağ oranının kadında %33, erkekte %25'in üzerinde olması şişmanlık (obezite) kabul edilir (29). Şişmanlık D vitamini fizyolojisinde bazı değişikliklere yol açmaktadır. Aşırı şişmanlarda (BMI>40kg/m²) iPTH ve 1,25(OH)₂D artmış, 25 (OH)D ise azalmıştır. Şişmanlardaki 25(OH)D düşüklüğü çeşitli sebeblere bağlanabilir; hareketsizlik nedeniyle güneş ışığından daha az istifade edebilme, 1,25(OH)₂D ve PTH'nun karaciğerde 25(OH) D üretimine negatif feed back etkisi, yağ dokuda aşırı D vitamini çökmesi gibi (27). Sağlıklı 410 kadın üzerinde yapılan çalışmada vücut yağ yüzdesi arttıkça 25 (OH) D düzeyinin düştüğü görülmüştür. Vücut yağ yüzdesi %31'den az olanlarda ortalama 25(OH)D düzeyi 56 nmol/L iken, yağ yüzdesi %42'den fazla olanlarda ise 25(OH)D düzeyi 44,2 nmol/L idi. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01). Bu çalışmadaki vücut yağ yüzdesi ile 25(OH)D düzeyi arasındaki ters orantı ırk, mevsim, yaş, diyetdeki D vitamini gibi diğer faktörlere göre düzeltildiğinde de önemli düzeydeydi (27).Vücut kitle indeksi, boy, kilo ve vücut yağ yüzdesi gibi antropometrik değerlerden sadece vücut yağ yüzdesi 25(OH) D ile ilişkilidir. Bu ilişki yağ dokuda 25(OH) D'nin dağılım hacmindeki değişimle bağlantılı gibi görülmektedir. Wortsman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şişmanlarda, şişman olmayanlara göre UV-B maruziyeti sonrasında kan 25(OH)D düzeyindeki artışın % 57 daha az olduğu saptanmıştır. Aslında şişmanların vücut yüzey alanı daha geniş olduğundan daha fazla D vitamini sentezlemeleri beklenir. Şişmanlık derinin D vitamini sentez kapasitesini etkilememiştir ancak deriden dolaşıma D vitamini geçişini etkileyebilir. D vitamini deposu olarak bilinen ciltaltı yağ dokuda daha fazla D vitamini çökmektedir (28). Yani şişmanlarda deride sentezlenen D vitamininin kullanılabilirliği

azalmıştır. Ağızdan D vitamini verilerek şişman ve şişman olmayanlarda serum 25(OH)D düzeyi artışını karşılaştıran çalışmada ise iki grup arasından anlamlı fark bulunmamıştır (28). D vitamini ihtiyacını değerlendirirken vücut yağı göz önünde bulundurulmalıdır ancak bu bilginin klinik uygulamaya geçmeden önce daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (27).

D Vitamini ve kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır.

Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinüridir. KBH hesaplanan GFH'na göre evrelendirilmiştir. Evre 1, GFH'nın iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır. Evre II KBH, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH'nın bulunması ($60-89 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) durumudur. Evre III de GFH'nda orta derecede azalma ($59-30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$), Evre IV de ise ciddi GFH azalması ($29-15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) söz konusudur. Evre V böbrek yetmezliği aşaması olup GFH $15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ nin altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir (47,48).

Kronik böbrek yetmezliğinde kalsiyum, fosfor, PTH ve D vitamini metabolizmasında bozulma olur. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübül hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda

sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriol'ün paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, PTH mRNA sentezini baskılar. D vitamini eksikliği, emilim eksikliği, 1-alfa hidrokasilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır (73).

Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) kronik böbrek hastalarında kemik metabolizması ve hastalıkları klinik pratik rehberinde D vitamini eksikliği 25 (OH)D' ün 15 ng/ml altına düşmesi olarak tanımlanır. 5-15 ng/ml arası orta, 5ng/ml altında olması ciddi eksikliklerdir. 16-30 ng/dl olması D vitamini yetersizliği (insufficiency) olarak tanımlanır. 25 (OH)D düzeyinin 30 ng/ml üzerinde olması D vitamini depolarının yeterli olduğunu gösterir (12).

Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) kronik böbrek hastalarında kemik metabolizması ve hastalıkları klinik pratik rehberi evre 3-4 KBY hastalarında iPTH'nun belirli değerlerin üzerinde olması durumunda (Evre 3 için PTH sınırları: 35-70pg/ml, Evre 4 için 70-110 pg/ml arası), serum 25(OH) D 15ng/ml'nin altında ise vitamin D2 (ergokalsiferol) desteği verilmesini önermektedir. Eğer D vitamini eksikliği bulguları varsa (25(OH)D<15ng/ml) daha yüksek dozlarda vitamin D2 ile tedavi edilmelidir. K-DOQI rehberi evre 3-4 KBY'li (12) hastalarda serum 25(OH) D düzeyi 5ng/dl'nin altında ise önce 12 hafta süreyle haftalık, takiben 6 ay süreyle ayda bir ağızdan 50.000IU vitamin D2 (ergokalsiferol) desteği verilmesini önerir. Serum 25(OH) D düzeyi 5-15 ng/ml arasında ise 4 hafta süreyle haftada bir, takiben 6 ay süreyle ayda bir ağızdan 50.000IU vitamin D2 (ergokalsiferol) desteği verilmesini önerir. Serum 25(OH) D düzeyi 15-30 ng/ml arasında ise 6 ay süreyle aylık ağızdan 50.000IU vitamin D2 (ergokalsiferol) desteği verilmesini önerir. K-DOQI rehberine göre diyalize giren hastalarda plazma iPTH 300pg/L'nin üzerinde ise aktif D vitamini ile tedavi edilmelidir.

Kronik böbrek yetmezliğinde D vitaminin önemi

Hemodiyaliz hastalarında orta düzeyde plazma 25(OH)D₃'te azalmanın sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (31). Plazma 25(OH)D₃'te daha büyük bir düşüş osteomalazi ve osteoporoz gelişme riski ile ilişkilidir.

Diyaliz hastalarında 25(OH)D₃ düzeyinin 15ng/ml'nin (37nmol/l) altında olması daha ciddi sekonder hiperparatiroidi ile ilişkilidir (32). Diyalize giren hastalarda, nefritik olanlarda dahil, yüksek doz ergokalsiferol veya 25(OH)D₃ serum 1,25(OH)₂D₃ düzeyini yükseltebilir (33,44).

Eastwood ve ark.'ları KBY'li hastalarda plazma 25 (OH)D₃ düzeyini ölçtüler ve kemik histolojilerini incelediler. Osteomalazinin göreceli olarak sadece daha düşük 25(OH)D₃ seviyelerinde görüldüğünü rapor ettiler ve KBY'ne bağlı osteomalazinin tek başına 1,25(OH)₂D₃ eksikliğinden çok, varolan 1,25(OH)₂D₃ eksikliğine 25 (OH)D₃ eksikliğinin de eklenmesi ile meydana geldiği sonucuna vardılar (35). Memmos ve ark.'ları D vitamini eksikliği ve osteomalazisi olan hastalarda hiperparatiroidizmin histolojik bulgularının 4-10 aylık fizyolojik dozda 25(OH)D₃ ile ortadan kalktığını gösterdiler (36).

KBY'de böbrekteki 1 alfa hidroksilaz enzimi substrat olarak 25(OH)D₃ bağımlıdır. Yüksek miktarda prekürsör 25(OH)D₃ varlığında aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D₃'e dönüşüm artacaktır (37).

25(OH)D₃ aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃'ten bağımsız fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Diyazli hastalarında 1,25(OH)₂D₃'ten bağımsız olarak PTH düzeyi ile plazma 25(OH)D₃ arasında ters orantı vardır. Ghazali ve ark.'ları düşük plazma 25(OH)D₃'ün hem PTH salınımı için hem de looser zonu (osteomalazi bulgularından) oluşumu için önemli risk faktörü olduğunu ve mekanizmanın tamamen kalsitriol'den bağımsız olduğunu gösterdiler (31). Yüksek 25(OH)D₃ varlığında 24,25(OH)₂ D₃ sentezi de artar. Popovtzer ve ark.'ları 24,25(OH)₂D₃'ün 1,25(OH)₂D₃'ten bağımsız olarak diyaliz hastalarında kemik yıkımını azalttığını göstermişlerdir (38).

25(OH)D₃'ün kemik mineralizasyonu üzerine direk etkileri vardır. Üremik hastalarda yapılan çalışmalarda plazma kalsiyum ve fosfor düzeylerinde aynı miktarda artışlar için 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃'ten daha fazla histolojik mineralizasyon sağlar (39).

25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃'nin her ikisi kas fonksiyonu için önemlidir. Beşyüzotuz periton diyalizi hastasıyla yapılan çalışmada D vitamini eksikliğinin ağrı, sertlik gibi eklem hastalığı semptom ve bulguları ile doğru orantılı olduğunu bulunmuştur (40). Shah ve ark.'larının yaptığı D vitamini eksikliği ve 4 hafta haftalık ergokalsiferol tedavisine yanıt ile ilgili pilot çalışmada kas güçsüzlüğünde azalma olduğunu buldular (41).

Sonuç olarak D vitamini sadece çocukları raşitizmden koruyucu bir besin değildir. D vitamini; kalsiyum dengesi, kas-iskelet sistemi, kan basıncının dñzenlenmesi, kan şekeri regñlasyonu, hñcre dñngñsñnñn dñzenlenmesi (kanserden koruma), immñnmodulasyon (otoimmñn hastalıklardan korunma) ve daha birçok vñcut fonksiyonu için önemlidir. D vitamini sağlıklı yaşamın temel õęelerindedir. D vitamini dñzeyi õlçñmñ yıllık rutin sağlık kontrollerinin bir parçası olmalıdır. D vitamini besinlerde fazla miktarda bulunmamaktadır. İnsanlar için en iyi ve en güvenilir D vitamini kaynağı olan güneş ışığından yeterince istifade etmek toplum sağlığı için de õnem arz etmektedir (1).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji kliniğinde takipli diyabeti olmayan periton diyaliz programdaki 58 hasta alındı. Benzer yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine sahip 25 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı alındı.

Grupların Oluşturulması

Grup 1: En az 2 aydır periton diyaliz yapılan diyabeti olmayan kronik böbrek yetmezlikli 58 hastadan oluşuyordu.

Grup 2: Sağlıklı kontrol grubu, 25 Gönüllü

Olguların incelenmesi

1. **Öykü:** Tüm olguların diyaliz süreleri, böbrek yetmezliği sebepleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ayrıntılı olarak kaydedildi.

2. **Antropometrik ölçümler:** Tüm ölçümler aynı hekim tarafından İÜTF Turgut Özal Tıp Merkezi diyaliz merkezi ve endokrinoloji polikliniğinde yapıldı.

Boy ölçümü: Stadiyometre kullanılarak, olguların ayakları çıplak ve birleşik olarak arkalarındaki stadiyometreye baş arkası sırt, kalça, ayak topuklarının arkasının değmesi ve dik bir şekilde sabit durmaları sağlanarak yapıldı. Çene mandibula köşesinden hafifçe yukarı doğru kaldırılarak, göz ile kulak kepçesi üst kısmı arasından geçirilen çizginin yere paralel olmasına dikkat edilerek başın üzerinden ayak tabanına kadar olan uzunluk ölçüldü.

Tartı ölçümü ve vücut yağ yüzdesi ölçümü: Taşınabilen hassas biyoelektriksel empedans yöntemi ile ölçüm yapan cihazla (Tanita body composition analyzer, Type: TBF-300M) diyaliz sonrası yalın ayak alete temas edecek şekilde boy, yaş, cinsiyet parametreleri girilerek yapıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanması: Boy ve ağırlık ölçüleri kullanılarak, ağırlık (kg)/boy² (m²) formülüyle VKİ hesaplandı.

Hormonal değerlendirme

1. Örneklerin alınması ve saklanması: Olgularda kan örneklerinin alımı aşağıdaki kurallara uygun bir biçimde yapıldı:

a) D vitamini düzeyi (25(OH)D₃) mevsimsel değişikliklerden etkilendiği için (güneş ışınlarının etkisi) çalışma Kasım-Mart ayları arasında yapıldı.

b) Hastalarda gece açlığından sonra eş zamanlı insülin, glukoz, vitamin D düzeyi için 3 örnek alındı.

Açlık glukoz ve insülin için 2 adet 2 ml kan alınarak biyokimya tüpüne kondu. D vitamini için ise EDTA'lı tüpe kan alındı. İnsülin ve D vitamini örnekleri en kısa sürede (3500devir/dk, 7 dakika) santrifüj edildi. Serum ve plazma ayrıldıktan sonra -20 C 'de toplu halde çalışılmak üzere saklandı. İnsülin düzeyi, lipidler, iPTH ve diğer biyokimyasal parametreler serumda, vitamin D düzeyi plazmada çalışıldı. Total kolesterol ve trigliseridler enzimatik olarak ölçüldü. Glukoz ölçümü glukoz oksidaz metodu ile yapıldı. HDL-kolesterol apolipoprotein içeren lipoproteinlerin dekstran sülfat ve magnezyum klorid ile presipite edilmesinden sonra ölçüldü. HDL dışı kolesterol total kolesterolden HDL kolesterolün çıkarılması ile hesaplandı. LDL-kolesterol Friedwald formülü ile hesaplandı. Diğer ölçümler rutin yöntemlerle yapıldı.

2. Laboratuvar incelemeleri: Biyokimyasal tetkiklerden açlık kan şekeri İÜTF

Hastanesi Merkez laboratuvarında ABBOTT ARCHITECT marka C 8000 model otoanalizör cihazında, GLUCOSE kitleri (Abbott Laboratories, İllionis, USA) kullanılarak, spektrofotometrik yöntem ile, insülin düzeyi ise İÜTF Hastanesi Merkez laboratuvarı hormon analizi bölümünde, IMMULITE-2000 cihazında (Siemens Healthcare Diagnostik Products Ltd, Llanberis), Insulin DPC kitleri (IMMULITE, Los Angeles, USA) kullanılarak, kimyasal immünoassay yöntemi ile ölçüldü. 25(OH)D₃ düzeyi İÜTF Hastanesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda, Shimadzu marka SPD-

20A modeli cihazda, 25(OH)D₃ Recipe kitleri (Recipe Chemical Instrument GmbH, Munich, Germany) kullanılarak radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü.

İnsülin direncinin HOMA-IR ile değerlendirilmesi

İnsülin direnci Mathew ve arkadaşlarının tanımladığı HOMA-IR formülü ile değerlendirildi (20). HOMA-IR formülü aşağıda belirtildi.

$$\text{HOMA-IR indeksi} = \text{açlık glikoz (mg/dl)} \times \text{açlık insülin } (\mu\text{IU/ml}) / 405$$

D vitamini eksikliği 25(OH)D₃'ün 15 ng/ml altına düşmesi olarak tanımlandı. 5-15 ng/ml arası orta, 5 ng/ml altında olması ciddi eksiklik, 16-30ng/dl olması D vitamini yetersizliği (insufficiency) olarak tanımlandı. 25(OH)D₃ düzeyinin 30 ng/ml üzerinde olması D vitamini depolarının yeterli olduğu kabul edildi (12). Hasta grupları ve kontrol grubunda HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Toplanan tüm veriler çalışma formlarındaki ilgili bölümlere kayıt edildi (Olgu Rapor Formu).

İstatistiksel analiz

Man Whitney-U testi ile değişik gruplar arasında sürekli değişkenlerin tekli karşılaştırılması yapıldı. Nitel değişkenler Pearson χ^2 testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak $P < 0.05$ olan farklılıklar anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak belirtildi. Spearman korelasyon analizi ile tek değişkenli korelasyon analizi yapıldı. HOMA-IR indeksi ile ilişkili bağımsız değişkenler basamaklı çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Ellisekiz periton diyalizi hastasının 30'u kadın, 28'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 45,6±14,4 yıldır. Ortalama diyaliz süresi 43,5±36,6 aydır (en az 2 ay en fazla 13 yıl). Hastaların PTH, lipid parametreleri normalden yüksekti. Hastaların ortalama 25(OH)D düzeyi 20,6±18,6 ng/ml ortalama HOMA-IR indeksi 3,6±3,96'dır. Vücut kitle indeksleri ve yağ yüzdesi sırasıyla 26,7±5,4 kg/m² ve % 24,7±10,8 idi. Hastaların yaş, vücut yağ yüzdesi gibi demografik özellikleri ve biyokimyasal sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları

	Ortalama±Std. sapma Hasta sayısı: 58
Yaş (yıl)	45,6± 14,4
25 (OH)D (ng/ml)	20,6±18,6
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	26,7±5,4
Vücut yağ yüzdesi (%)	24,7±10,8
Periton diyaliz süresi (ay)	43,5±36,6
Serum albumin düzeyi (g/dl)	4,0±0,5
Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl)	9,3±1,3
Serum fosfor düzeyi (mg/dl)	4,9±1,3
Total kolesterol (mg/dl)	217,9±47,6
Trigliserid (mg/dl)	241,1±138,5
LDL kolesterol (mg/dl)	133,9±38,99
HDL kolesterol (mg/dl)	40,1±13,4
PTH	450,2±409,7
Açlık serum glikozu (mg/dl)	102,2±28,0
Açlık serum insulini (µIU/ml)	13,7±12,8
HOMA-IR indeksi	3,6±3,96

Kontrol grubunu oluşturan 25 sağlıklı gönüllünün 16'sı erkek, 9'u kadındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 46,1±10,2 yılı. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve vücut yağ yüzdesi bakımından önemli bir fark yoktu (p>0.05). Hastalar ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların ve kontrol grubunun demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları

	Ortalama ± Std. Sapma Hasta sayısı: 58	Ortalama ± Std. Sapma Kontrol grubu sayısı: 25	p
Cinsiyet (Erkek/kadın)	28/30	16/9	>0.05
Yaş (yıl)	45,6± 14,4	46,1±10,2	>0.05
25 (OH)D (ng/ml)	20,6±18,6	27,5±9,3	0,002
Vücut yağ yüzdesi (%)	24,8 ±10,8	27,5±7,8	>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,7±5,4	27,8±3,1	>0.05
Açlık serum glikozu (mg/dl)	102,2±28,0	92,9±10,5	>0.05
Açlık serum insulini (µU/ml)	13,7±12,8	7,0±7,7	0,008
HOMA-IR indeksi	3,6±3,96	1,7±1,9	0,006

Hastaların ortalama HOMA-IR değeri (3,6±3,96) kontrol grubunun HOMA-IR değerinden (1,7±1,9) daha yüksekti (p<0.05). Hastaların ortalama 25(OH)D düzeyi ise (20,6±18,6 ng/mL) kontrol grubunun ortalama 25(OH)D düzeyinden (27,5±9,3 ng/mL) daha düşüktü (p<0.05). Hastalar ve kontrol grubu arasındaki 25(OH)D düzeyi ve HOMA-IR indeksi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların açlık insülin düzeyi de kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aradaki fark anlamlıydı. (Tablo 5).

25(OH)D düzeyinin HOMA-IR indeksine etkisini daha iyi değerlendirebilmek amacıyla hastalar 25(OH)D düzeylerine göre 25(OH)D düzeyi 15ng/ml'nin altında olanlar ve üstünde olanlar olarak ikiye ayrıldı. 15ng/ml'nin altı D vitamini eksikliği olarak kabul edildi. Yirmisekiz (%48,3) periton diyalizi hastasında D vitamini eksikliği vardı ve bu hastaların ortalama D vitamini düzeyi 7,2±3,1 ng/mL şeklindeydi. Otuz (%51,7) hastada ise 25(OH)D düzeyi 15ng/mL'nin üzerindeydi (ortalama 33,2±18,3 ng/mL). Her iki hasta grubu arasında periton diyaliz süresi, yaş, cinsiyet, PTH, serum kalsiyum, fosfor düzeyi, lipid parametreleri, yağ yüzdesi ve VKİ açısından fark yoktu. D vitamini eksikliği olan hastaların ortalama HOMA-IR değeri (5,2±4,7), 25(OH)D düzeyi 15 ng/mL'nin üzerinde olan hastaların ortalama HOMA-IR değerine göre önemli

oranda yüksekti (2,1±2,3). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). D vitamini eksik olan grupta açlık insülin düzeyi belirgin yüksek saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. D vitamini eksikliği olan hastaların ve 25(OH)D düzeyi 15ng/ml'nin üzerinde olan hastaların demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları

	Ortalama± Std. Sapma D vitamini eksikliği olan hasta sayısı: 28	Ortalama±Std. Sapma D vitamini düzeyi >15ng/ml olan hasta sayısı: 30	P
Cinsiyet (Erkek/kadın)	14/14	14/16	>0.05
Yaş (yıl)	43,6±14,9	47,4±13,9	>0.05
25 (OH)D (ng/ml)	7,2±3,1	33,2±18,3	0,000
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	26,3±6,1	27,1±4,6	>0.05
Vücut yağ yüzdesi (%)	22,9±12,0	26,3±9,5	>0.05
Diyaliz süresi (ay)	42,4±36,6	44,4±37,2	>0.05
Serum albumin düzeyi (g/dl)	3,9±0,5	4,1±0,5	>0.05
Serum kalsiyum (mg/dl)	9,1±1,0	9,5±1,3	>0.05
Serum fosfor (mg/dl)	4,9±1,3	4,9±1,6	>0.05
Total kolesterol (mg/dl)	210,2±30,7	223,0±56,5	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	234,8±143,7	245,3±139,0	>0.05
LDL kolesterol (mg/dl)	129,7±24,5	136,8±47,1	>0.05
HDL kolesterol (mg/dl)	42,3±18,1	38,4± 8,8	>0.05
PTH	530,9±442,3	374,8±368,3	>0.05
Açlık serum glikozu (mg/dl)	100,6±21,6	103,6±33,2	>0.05
Açlık serum insulini (µU/ml)	19,1±14,3	8,5±8,4	0,000
HOMA-IR indeksi	5,2±4,7	2,1±2,3	0,001

D vitamini eksikliği olan 28 hastanın 25'i (%89,2) ve 25(OH)D düzeyi 15 ng/mL'nin üzerinde olan 30 hastanın 22'si (%73,3) PTH kontrolü amacıyla aktif D vitamini ürünleri kullanmaktaydı. Aktif D vitamini almaları açısından iki hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Her iki grupta aktif D vitamini alan ve almayan hastalar tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. D vitamini eksikliği olan hastalarda ve 25(OH)D düzeyi 15ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda aktif D vitamini kullanımı

		D vitamini eksikliği olan hastalar	Diğer hastalar	Toplam
Aktif Vitamin D tedavisi	Almayan	Sayı: 3	8	11
		Yüzdesi %10,1	%26,7	%19,0
	Alan	Sayı: 25	22	47
		Yüzdesi % 89,9	%73,3	%81,0

Hasta grupları kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. D vitamini eksikliği olan grupta HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). 25(OH)D düzeyi 15ng/ml'nin üzerinde olan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise HOMA-IR değerinde anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). D vitamini eksik olan grupta vücut yağ yüzdesi kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.029$) Hasta grupları ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırma tablo 7 ve tablo 8'de gösterildi.

Tablo 7. D vitamin eksikliği olan hastaların ve kontrol grubunun demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları

	Ortalama± Std. Sapma D vitamini eksikliği olan hasta sayısı: 28	Ortalama± Std. Sapma Kontrol grubu sayısı: 25	P
Yaş (yıl)	43,6±14,9	46,1±10,2	>0.05
25 (OH)D (ng/ml)	7,2±3,1	27,5±9,3	0,000
Vücut yağ yüzdesi (%)	22,9±12,0	27,5±7,8	0.029
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	26,3±6,1	27,8±3,1	>0.05
Açlık serum glikozu (mg/dl)	100,6±21,6	92,9±10,5	>0.05
Açlık serum insulini (µU/ml)	19,1±14,3	7,0±7,7	0.000
HOMA-IR indeksi	5,2±4,7	1,7±1,9	0,000

Tablo 8. 25(OH)D düzeyi 15ng/ml'nin üzerinde olan hastaların ve kontrol grubunun demografik yapıları ve laboratuvar sonuçları

	Ortalama±Std. Sapma D vitamini düzeyi >15ng/ml olan hasta sayısı: 30	Ortalama± Std.Sapma Kontrol grubu sayısı: 25	P
Yaş (yıl)	47,4±13,9	46,1±10,2	>0.05
25 (OH)D (ng/ml)	33,2±18,3	27,5±9,3	>0.05
Vücut yağ yüzdesi (%)	26,3±9,5	27,5±7,8	>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	27,1±4,6	27,8±3,1	>0.05
Açlık serum glikozu (mg/dl)	103,6±33,2	92,9±10,5	>0.05
Açlık serum insulini (µIU/ml)	8,5±8,4	7,0±7,7	>0.05
HOMA-IR indeksi	2,1±2,3	1,7±1,9	>0.05

HOMA-IR ve 25(OH)D'nin diğer bakılan parametreler ile karşılaştırmak amacıyla korelasyon analizi yapıldı. HOMA-IR indeksi ile 25(OH)D düzeyi arasında negatif korelasyon vardı ($r = -0,420$; $P: 0.001$). HOMA-IR indeksi ile VKI ($r = 0,263$; $p: 0,048$), ve trigliserid düzeyi ($r = 0,370$; $p: 0,044$) arasında pozitif korelasyon vardı. HOMA-IR indeksi ile PTH, yaş, serum albumin ve diyaliz süresi arasında önemli bir ilişki saptanmadı. 25(OH)D düzeyi ile insülin düzeyi arasında negatif korelasyon vardı ($r = -0,434$; $P: 0.001$). 25(OH)D düzeyi ile yağ kitlesi arasında pozitif korelasyon vardı ($r = 0,265$; $p: 0,044$). 25(OH)D düzeyi ile PTH, yaş, serum albumin ve diyaliz süresi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. HOMA-IR ve 25(OH)D ile diğer değerler arasındaki korelasyon analizi

	HOMA-IR		25(OH)D ₃ (ng/ml)	
	R	p	R	p
HOMA-IR			-0,420	0,001
25(OH)D (ng/ml)	-0,420	0,001		
Yaş (yıl)	0,037	0,784	0,219	0,099
Vücut yağ yüzdesi (%)	0,158	0,241	0,265	0,044
Vücut kitle indeksi (kg/ m²)	0,263	0,048	0,193	0,147
Periton diyaliz süresi (ay)	0,219	0,102	0,135	0,313
Total kolesterol (mg/dl)	-0,225	0,233	-0,050	0,793
Trigliserid (mg/dl)	0,370	0,044	0,156	0,410
LDL kolesterol (mg/dl)	-0,321	0,103	-0,030	0,882
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,341	0,075	-0,176	0,370
Açlık serum glikozu (mg/dl)	0,398	0,002	0,041	0,760
Açlık serum insulini (µIU/ml)	0,982	0,000	-0,434	0,001
PTH (pg/ml)	0,059	0,692	-0,269	0,067

Çoklu regresyon analizinde hastalarda HOMA-IR indeksinin bağımsız belirleyicileri, 25(OH)D düzeyi, diyaliz süresi ve vücut yağ yüzdesiydi. Yaş, cinsiyet ve aktif D vitamini kullanımının, 25(OH)D düzeyi üzerinde bağımsız bir etkisi yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. HOMA-IR değerini etkileyen faktörler (Çoklu regresyon analizi)

Değişkenler		R ² 0,287	
Bağımlı	Bağımsız	β	P
HOMA-IR değeri	25 (OH)D düzeyi	-0,415	0,002
	Diyaliz süresi	0,362	0,006
	Vücut yağ yüzdesi	0,261	0,043

R²: Çoklu belirteç katsayısı. Yaş, cinsiyet, VKİ, aktif vitamin D kullanımı anlamsızdı.

TARTIŞMA

D vitamini hakkında yapılan yüzlerce çalışma ‘vitamin’ olarak adlandırmanın çok basit olduğunu, aslında yapısal ve işlevsel olarak D vitamininin hayati bir steroid hormon olduğunu ortaya koymaktadır. Güneş ışığı vitamini olan D vitamini hayat için güneş kadar gereklidir. D vitamini kas iskelet sistemi, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, otoimmünite, kanser gelişimi gibi birçok sistemin işleyişinde önemlidir. Osteomalazi ve raşitizm gibi sık bilinen hastalıkların dışında D vitamininin diyabet, hipertansiyon, psöriazis, multipl skleroz, romatoid artrit, bazı kanserler ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (1,3,9).

İnsanlar D vitamini ihtiyaçlarının %90-100’ünü güneş ışığından sağlamalarına rağmen D vitamini eksikliği toplumda hatta sağlıklı genç bireylerde sık görülmektedir (1,49). Kalsiyum fosfor metabolizmasının bozulduğu, malnutrisyon ve protein kaybının olduğu, güneş ışığından istifadenin azaldığı kronik böbrek yetmezlikli (KBY) ve diyaliz hastalarında ise D vitamini eksikliği daha belirgindir. Kronik böbrek yetmezliği toplumda giderek artan sıklığı ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Oksidatif stres, kronik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, insülin direnci gibi birçok metabolik bozukluk KBY’ne eşlik etmektedir (69). Diyaliz hastalarında glikoz intoleransı, insülin direnci ve hiperinsülinemi sık rastlanan bulgulardır. Üremik toksinler, egzersiz intoleransı, metabolik asidoz, sekonder hiperparatiroidi, D vitamini eksikliği gibi birçok etken kronik böbrek yetmezliğinde insülin direnci oluşumunda rol oynamaktadır. PTH ve vitamin D3 bozulmuş glikoz metabolizması ile ilişkilidir (53-57).

Çalışmamızda hastalarda D vitamini eksikliğinin sıklığını, insülin direnci ve vücut yağ oranı ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmaya alınan 58 hastanın 28'inde (%48,3) D vitamini eksikliği vardı ve bu hastaların ortalama D vitamini düzeyi $7,2\pm 3,1$ ng/mL idi. Otuz (%51,7) hastada ise D vitamini düzeyi 15ng/mL'nin üzerindeydi (ortalama $33,2\pm 18,3$ ng/mL). Güneş ışığının azaldığı bir dönemde (Kasım-Mart arası) yaptığımız çalışmamızda D vitamini eksikliğinin çok daha yüksek olmasını beklenebilir. Ancak biz ünitemizde diyaliz hastalarında rutin olarak 25(OH)D düzeylerini değerlendirmekte ve eksiklik saptandığında kolekalsiferol ile replasman yapmaktayız. Taşkapan ve ark.'larının periton diyalizine giren 273 hastada yaptığı çalışmada 251 hastada (%92) D vitamini düzeyi 15ng/ml'nin altında saptamışlardır. (20).

Hastalarımızın ortalama HOMA-IR değeri ($3,6\pm 3,96$) kontrol grubunun HOMA-IR değerinden ($1,7\pm 1,9$) daha yüksekti ($p<0.05$). Hastaların ortalama D vitamini düzeyi ise ($20,6\pm 18,6$ ng/mL) kontrol grubunun ortalama D vitamini düzeyinden ($27,5\pm 9,3$ ng/mL) daha düşüktü ($p<0.05$). D vitamini düzeyi ile HOMA-IR değeri ters orantılıydı. Bu sonuç önceki çalışmalarla uyumluydu.

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda yapılan çalışmalarda, glikoz metabolizma testleri normal olanlarda bile D vitamini veya aktif metabolitlerinin [1,25(OH)₂D₃] verilmesi ile insülin duyarlılığında artış saptanmıştır. Hatta D vitamini düzeyinin 25nmol/L'den 75nmol/L'ye yükseltilmesi ile insülin duyarlılığında %60'a varan artış olduğu ve bu oranın diyabet tedavisinde kullanılan insülin duyarlılığını artıran troglitazone ve metformin'den daha yüksek olduğu bildirilmiştir. D vitaminin bu etkisi 1,25(OH)₂D₃ sistemik veya lokal olarak sentezine veya PTH'nun baskılanmasına bağlı olabilir (15). Bizim çalışmamızda da D vitamini 15 ng/ml'nin altında olan hastaların ortalama HOMA-IR değeri ($5,2\pm 4,7$), D vitamini 15 ng/mL'nin üzerinde olan hastaların ortalama HOMA-IR değerine göre önemli oranda yüksekti ($2,1\pm 2,3$) ($p<0.05$).

Birkaç çalışmada intravenöz 1,25(OH)₂D₃ tedavisinin diyaliz hastalarında glikoz intoleransını, insülin direncini, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemiye PTH'da baskılama yapmadan veya yaparak düzelttiği bildirilmiştir (56-63). Bizim çalışmamızda da HOMA-IR değeri ile 25(OH)D düzeyi arasında negatif, serum trigliserid düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı..

Kautzky-Willer (62) 12 haftalık intravenöz (IV) 1,25(OH)₂D₃ tedavisinin glikoz metabolizması üzerine etkilerini 10 hemodiyaliz ve 10 kontrol grubu üzerinde sık glikoz testi yaparak araştırdı. Hastaların PTH düzeyi, insülin direnci, posthepatik insülin salınımı kontrol grubuna göre daha yüksek, C-peptid klirensi daha düşüktü. Tedavi sonrası PTH düzeyleri önemli oranda azaldı, insülin duyarlılığı kontrol grubu ile benzer düzeye ulaştı ve yazarlar hemodiyaliz hastalarında IV D vitamini tedavisinin PTH düzeyinde önemli düşme sağladığını ve insülin duyarlılığını tam olarak normale getirdiğini rapor ettiler.

Gunal ve arkadaşları 14 kronik hemodiyaliz hastası ve 10 sağlıklı kontrol grubunda 4 haftalık IV 1(OH)D₃ tedavisinin tedavisinin insülin duyarlılığı üzerine etkisini araştırdılar. Kontrol grubuna göre üremik hastalarda PTH düzeyi, insülin direnci, insülin düzeyi ve C-peptid düzeyi artmıştı. Tedavi sonrası PTH ve insülin düzeyi azalmış, C-peptid düzeyi artmıştı. Yazarlar IV 1(OH)D₃ tedavisinin kronik hemodiyalize giren üremik hastalarda insülin duyarlılığını direk olarak veya sekonder hiperparatiroidiyi azaltarak düzelttiğini rapor ettiler (58).

Bonakdaran ve arkadaşları 27 hemodiyaliz hastasında oral kalsitriol tedavisinin glikoz metabolizmasını etkisini araştırdılar. Hastaları 8 hafta oral kalsitriol alan ve plasebo alan olarak 2 gruba ayırdılar. Oral kalsitriol alan grupta 8 hafta sonunda 75 gr glukoz sonrası kan şekeri, HOMA-IR, total kolesterol ve trigliserid düzeyinde önemli azalma olduğunu rapor ettiler. Plasebo alan grupta ise açlık kan şekeri, HbA1c ve HOMA-IR önemli oranda arttı ve beta hücre fonksiyonu azaldı. Yazarlar D vitaminin glikoz metabolizmasında önemli bir etkinliği olduğunu rapor ettiler (65).

Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan 28 hastanın 25'i (%89,2) ve 25(OH)D düzeyi 15 ng/mL'nin üzerinde olan 30 hastanın 22'si (%73,3) PTH kontrolü amacıyla aktif D vitamini ürünleri kullanmaktaydı. Her iki grup arasında aktif D vitamini kullanımı arasında bir fark yoktu (p>0.05). Ancak 25(OH)D düzeyi 15ng/mL'nin altında olan grupta HOMA-IR değeri istatikselsel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0.05).

İngilizce kaynaklarda diyaliz hastalarında insülin direnci ve serum 25(OH)D₃ düzeyi veya kolekalsiferol desteği arasındaki ilişkiyi değerlendiren direkt bir çalışma yoktur. 1a-hidroksilasyonun başlıca böbrek tübül hücrelerinde yapıldığının kabul edilmesi, diğer hücre tiplerinde bu aktivasyonun göz ardı edilmesi, böbrek kitlesindeki azalma, plazma fosfor ve üremik toksinlerin 1a-hidroksilaz kapasitesini azaltarak yeterli 1,25(OH)₂D₃ sentezini azalttığı şeklinde varsayımlar geleneksel D vitamini desteğinin diyaliz hastalarında sadece 1a-hidroksilaz'lı formlarla yapılması sonucunu doğurmuştur.

Vücutta böbrek dışında prostat, kolon, deri, meme ve osteoblastlar gibi bir çok hücrenin 1 alfa hidroksilaz'a sahiptir ve lokal olarak 1,25(OH)₂D üretebilirler (9). Lokal 25(OH)₂D üretiminin hücre büyümesini kontrol altında tutmak ve hücrenin otonomi kazanarak kanserleşmesini önlemek gibi birçok etkisinin olduğu gösterilmiştir (1).

Diyaliz hastalarında vitamin D daha çok aktif vitamin D formunda ve genellikle PTH baskılamak amacı ile verilmektedir. Çalışma sonuçlarımız aktif vitamin D kullanımından bağımsız olarak HOMA-IR değeri yüksek, D vitamin düzeyi düşük olan hastalara D vitamini (kolekalsiferol veya ergokalsiferol) replasmanı yapılarak HOMA-IR değerinde değişimi değerlendiren daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda çoklu regresyon analizinde hastalarda HOMA-IR indeksinin bağımsız belirleyicileri, 25(OH)D₃ düzeyi, diyaliz süresi ve vücut yağ yüzdesiydi.

Obezitenin insülin direnci oluşturan bir durum olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. Obezitede, dolaşımda artmış serbest yağ asitleri ve inflamatuvar uyarılar insülinin periferde işlevinde bozulmaya yol açar.

Çalışmamızda korelesyon analizinde 25(OH)D'nin vücut yağ oranı ile pozitif yönde, VKİ ile anlamlı ilişkisinin olmadığını bulduk. Wortsman ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise VKİ 30 kg/m²'nin üzerinde olanlarda 25(OH)D'nin daha düşük olduğu bulunmuşlardır (28). Dörtüyzon sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada ise vücut yağ yüzdesinin serum 25(OH)D düzeyi ile negatif yönde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (27).

Trirogoff ve arkadaşları 95 diyabetik olmayan evre 3-4 KBY hastasında GFR, VKİ ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, sonuçları ırk, cinsiyet, VKİ'yi uyumlu böbrek fonksiyonları normal 36 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hasta grubunda HOMA-IR değeri ile VKİ ve vücut yağ yüzdesinin önemli oranda doğru orantılı olduğunu bildirdiler. Yaş, cins, ırka göre düzeltme yapıldığında ise VKİ'nin, insülin direnci için tek belirleyici faktör olduğunu saptadılar. GFR ve insülin direncinin derecesi arasında bir ilişki saptamadılar. Araştırmacılar bu hastalarda metabolik bozulmada altta yatan KBY'nin derecesinin temel sebep olmadığını rapor ettiler. Bizim çalışmamızda da HOMA-IR değeri, VKİ ile doğru orantılıydı ve vücut yağ yüzdesi HOMA-IR değerinin bağımsız belirleyicilerindendi. (69).

Diyabetik olmayan KBH'larında insülin direnci vücut yağ kitlesi ile orantılıdır(69,70). KBH'nda inflamasyon ve obezite, proaterojenik dislipidemi ile

olduğu gibi insülin direnci ile de bağımsız olarak ilişkilidir (69,71). Bizim sonuçlarımızda bu çalışmalarla uyumluydu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Bunlar; çalışmaya alınan gönüllülerinde sayısının göreceli olarak azlığı, ayrıca her ne kadar HOMA-IR ve 25(OH)D₃ arasındaki ilişki gösterilse de aralarındaki sebep-sonuç ilişkisi hakkında bilgi sağlamaması şeklinde sayılabilir.

Sonuç olarak, bulgularımız periton diyaliz hastalarında 25(OH)D₃ ve insülin direnci arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. D vitamini eksikliği olan periton diyaliz hastaları PTH kontrolü için aktif D vitamini alıyor olsalar bile insülin direnci açısından yüksek risk altındadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler şu soruyu sormamıza yol açtı; diyaliz hastalarında D vitamini desteği K-DOQI rehberlerinin önerdiği gibi iPTH düzeyine göre mi yapılmalı yoksa hastaların 25(OH)D₃ düzeyine bakılıp 25(OH)D₃ düzeyine göre mi kolekalsiferol veya ergokalsiferol verilmeli? Bu soruları ve diyaliz hastalarında D vitamini desteğinin insülin direncini azaltacağını açıklayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: D vitamini eksikliği ve insülin direnci arasındaki ilişki son yılların dikkat çeken bir konusu olmuştur. Akut ve kronik intravenöz 1,25 dihidroksikolekalsiferol tedavisinin diyaliz hastalarında insülin direncini düzelttiği bildirilmiştir. Maalesef bu zamana kadar diyaliz hastalarında D vitaminin etkileri hakkında yapılan çalışmalarda sadece aktif 1,25-(OH)₂D₃ ürünleri kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı, periton diyalizi yapılan diyabeti olmayan hastalarda serum 25(OH)D₃ düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: 58 diyabetik olmayan periton diyalizi hastası ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri uyumlu 25 sağlıklı kontrol grubunda prospektif gözlemsel kohort çalışması yapıldı. İnsülin direnci açlık insülin ve açlık glikoz değerleri kullanılarak Homeostasis Model assesment model (HOMA-IR) formülü ile hesaplandı. 25(OH)D₃ düzeyinin 15 ng/ml veya altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlandı.

Bulgular: 58 periton diyalizi hastanın 28'i erkek, 30'u kadındı (sırasıyla %48,3 ve %51,7). Kontrol grubu 25 sağlıklı gönüllüden oluşuyordu, bunların 16'sı erkek, 9'u kadındı (sırasıyla %64 ve %36). Periton diyalizi hastalarının ortalama HOMA-IR indeksi kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hastaların HOMA-IR indeksi 3,6±3,96 kontrol grubunun HOMA-IR indeksi 1,7±1,9 idi (p<0.05). Periton diyalizi hastalarının D vitamini düzeyi kontrol grubuna daha düşüktü. Hastaların D vitamini düzeyi 20,6±18,6 ng/mL, kontrol grubunun ise 27,5±9,3 ng/mL idi (p<0.05). 28 periton diyaliz hastasında (%48,3) D vitamini eksikliği vardı (ortalama 25(OH)D₃ düzeyleri 7,2±3,1 ng/mL). 30 hastada (%51,7) D vitamini düzeyi 15ng/ml'nin üzerindeydi (ortalama 33,2±18,3 ng/mL). D vitamini eksikliği olan periton diyalizi hastalarında ortalama HOMA-IR değeri, D vitamini düzeyi 15ng/ml'nin üzerinde olan hastalara göre önemli oranda daha yüksekti. D vitamini eksikliği olan hastalarda ortalama HOMA-IR indeksi 5,2±4,7 D vitamini 15ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda HOMA-IR indeksi ise 2,1±2,3 idi (p<0.05). D vitamini eksikliği olan 28 hastanın 25'i (% 89,2) ve D vitamini düzeyi 15ng/ml'nin üzerinde olan 30 hastanın 22'si (%73,3) PTH kontrolü için aktif D vitamini ürünleri almaktaydı (p>0.05). Her iki periton diyalizi hasta grupları arasında ortalama periton diyalizi süresi, yaş, cinsiyet, PTH, kalsiyum, fosfor düzeyi, vücut kitle indeksi ve vücut yağ yüzdesi bakımından önemli bir fark yoktu. Periton diyalizi hastalarında

HOMA-IR indeksi ile D vitamini düzeyi arasında ters orantı vardı (r:-0,420, p<0,05). Çoklu regresyon analizinde, periton diyaliz hastalarında HOMA-IR indeksinin bağımsız belirleyicileri 25(OH)D₃ düzeyi, diyaliz süresi ve vücut yağ yüzdesiydi.

Sonuç: Bulgularımız periton diyaliz hastalarında insülin direnci ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. D vitamini eksikliği olan periton diyaliz hastaları PTH kontrolü için aktif D vitamini alıyor olsalar bile insülin direnci açısından yüksek risklidirler. Periton diyaliz hastalarında insülin direnci ve D vitamini arasındaki ilişkiyi açıklayacak kolekalsiferol ve ergokalsiferol replasmanının insülin direnci üzerine etkilerini değerlendiren daha başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyaliz, insülin direnci, vitamin D, 25(OH)D₃

SUMMARY

Aim: An association between hypovitaminosis D and insulin resistance have been highlighted. It was reported that acute and chronic intravenous 1,25-Dihydroxycholecalciferol therapy corrects insulin resistance in dialysis patients. Unfortunately, to date, Vitamin D intervention trials in patients on dialysis have used only active 1,25(OH)₂D₃ compounds. The aim of this study was to evaluate relationship between serum 25 (OH) D levels and insulin resistance in non diabetic patients on peritoneal dialysis (PD).

Material methods: A prospective observational cohort study was performed in 58 nondiabetic patients on PD and age, gender and body mass index matched 25 healthy controls. Insulin resistance was evaluated by the homeostasis model assessment method (HOMA-IR) using fasting glucose and insulin levels. Vitamin D deficiency was defined if 25(OH)D₃ levels are equal to or less to 15 ng/ml.

Results: Fifty eight patients on peritoneal dialysis (28 male/30 female), 25 controls (16 male/9 female) were included into the study. Mean HOMA-IR index in patients on PD (3,6±3,96) was higher than those of controls (1,7±1,9) (p<0.05). The mean 25 (OH)D was found to be lower in PD patients (20,6±18,6 ng/mL) than those of controls (27,5±9,3 ng/mL) (p<0.05). Twenty eight (48,3%) PD patients had vitamin D deficiency (mean 25(OH)D: 7,2±3,1 ng/mL). In 30 (51,7%) PD patients 25 (OH)D levels were over 15 ng/mL (mean 33,2±18,3 ng/mL). In PD patients with vitamin D deficiency mean HOMA-IR index (5,2±4,7) was significantly higher than those of PD patients whose 25 (OH)D levels were over 15 ng/mL (2,1±2,3) (p<0.05). Twenty five (89,2%) %89,2) of PD patients with vitamin D deficiency, and 22(73,3%) PD patients whose 25 (OH)D levels were over 15 ng/mL have been receiving active vitamin D compounds for PTH control (p>0.05). There was no significant difference between two PD groups according to mean duration of PD, age, gender, parathormon, serum calcium, phosphore, percentage of fat, and body mass index. There was a negative correlation between HOMA-IR index and 25 (OH)D levels in PD patients (r:-0,420, p<0,05). In multiple regression analyses, the independent predictors of HOMA-IR index were 25(OH)D₃ levels, duration of dialysis and percentage of fat in PD patients.

Conclusion: Our findings show a negative correlation of 25(OH)D levels with insulin resistance in PD patients. PD patients with hypovitaminosis D are at higher risk

of insulin resistance even they are on active vitamin D treatment for PTH control. Further studies are required to explore the relation between vitamin D deficiency and insulin resistance and evaluate effects of cholecalciferol or ergocalciferol replacement to insulin resistance in PD patients.

Key words: Dialysis, insulin resistance, vitamin D, 25(OH)D₃

KAYNAKLAR

- 1) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
- 2) ^ History of Vitamin D University of California, Riverside, Vitamin D Workshop.
- 3) Holick MF (March 2004). "Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis". *Am. J. Clin. Nutr.* 79 (3): 362–71. PMID 14985208
- 4) Anthony W Norman Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system *Am J Clin Nutr* 1998;67:1108–10. Printed in USA. © 1998 American Society for Clinical Nutrition
- 5) Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006;36:52-72.
- 6) Tanaka H, Abe E, Miyaura C, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and human myeloid leukemia cell line (HL-60): The presence of cytosol receptor and induction of differentiation. *Biochem J* 1982;204: 713-719.
- 7).Sunburn Protection Factor (SPF)". Food and Drug Administration (United States). 2009-04-30.
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm106351.htm>. Retrieved 2009-09-25
- 8) Loomis WF. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. Variation in solar ultraviolet at different latitudes may have caused racial differentiation in man. *Science* 1967;157:501–6.
- 9) Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296 –307.
- 10) Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D". National Institutes of Health. Archived from the original on 2007-09-10. <http://www.webcitation.org/5R15u0LB5>. Retrieved 2007-09-10.
- 11) Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-lightf hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9: 87-98.

- 12) National Kidney Foundation K-DOQI clinical practise guidelines for bone metabolism and disease. *Am J Kidney Dis* 2003;2(suppl 3):7-201
- 13)Smith EL, Walworth ND, Holick MF. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86: 709-714
- 14)Dusso AS, Finch J, Brown A, et al. Extrarenal production of calcitriol in normal and uremic humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:157-164
- 15)Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. 1979. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979; 206: 1188-1190.
- 16) Hector F DeLuca, Overview of general physiologic features and functions of vitamin D, *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1689S–96S. Printed in USA. © 2004 American Society for Clinical Nutrition
- 17) Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207–210
- 18)Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ Vitamin D Insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004;4:503-510
- 19)LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(6):1026-33
- 20) H. Taskapan¹, F.F. Ersoy², S.P. Ploumis³, P. Tam⁴, D.E. Memmos⁵, P.K. Katopodis⁶, C. Ozener⁷, F. Akcicek⁸, T. Camsari⁹, K. Ates¹⁰, R. Ataman¹¹, J.G. Vlachojannis¹², A.N. Dombros¹³, C. Utas¹⁴, T. Akpolat¹⁵, S. Bozfakioglu¹⁶, G. Wu¹⁷, I. Karayaylali¹⁸, T. Arinsoy¹⁹, P.C. Stathakis²⁰, M. Yavuz²¹, J.D. Tsakiris²², C.A. Dimitriades²³, M.E. Yilmaz²⁴, M. Gültekin² and D.G. Oreopoulos²⁵ Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis, *CN* - 5505 / 04.07.2006
- 21) Rane PV, Stewart RW, Rouan GW. A case of vitamin D deficiency. *Clinical Vignette* 2006;6(8):371-2.

- 22) 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* 2002;110:229–38.
- 23) Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5
- 24) Mak RH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int.* 1998 May;53(5):1353-7.
- 25) Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, Shoji S, Kim M, Miki T, Morii H. Serum levels of 1,25 (OH)₂D₃, 24,25(OH)₂D₃ and 25 hydroxy vitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1019-1027.
- 26) Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006 Aug;116(8):2062-72.
- 27) Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157-61.
- 28) Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
- 29) Ankara Tıp Klinik Endokrinoloji kitabı, 2003 baskı, sayfa 336
- 30) Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, Gearing BN, Harter HR. Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1982;1:862-867
- 31) Eastwood JB, Harris E, Stamp Tcb, De Wardener HE: Vitamin-D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* 1976;2:1209–1211
- 32) Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol?. *Kidney Int* 1999;55:2169-2177.
- 33) Memmos DE, Eastwood JB, Harris E, et al. Response of uremic osteoid to vitamin D. *Kidney Int* 1982;11:50-4.
- 34) Dusso A, Lopez-Hilker S, Rapp N, Slatopolsky E. Extra-renal production of calcitriol in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988;34:368-375.

- 35) Lambert PW, Stern PH, Avioli RC, et al. Evidence for extrarenal production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest* 1982;69:722-725.
- 36) Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1019-1027
- 37) Cunningham J, Makin H. How important is vitamin D deficiency in uremia? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 16–18
- 38) Popovtzer MM, Levi J, Bar-Khayim Y, et al. Assessment of combined 24,25(OH)2D3 and 1 alpha (OH)D3 therapy for bone disease in dialysis patients. *Bone*. 1992;13(5):369-377.
- 39) Eastwood JB, Bordier PJ, Clarkson EM, et al. The contrasting effect on bone histology of vitamin D and of calcium carbonate in the osteomalacia of chronic renal failure. *Clin Sci Mol Med* 1974;47: 23–42
- 40) Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis P, et al. Body pain during daily activities in patients on peritoneal dialysis. *Dialysis and Transplantation* 2005;2:58-72
- 41) Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25:362-366
- 42) Keskin M, Kurtoğlu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;114:500-3.
- 43) Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonosky KS. Plasma insulin, C peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:44-8.
- 44) Harrison SA. New treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8:21-29
- 45) Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 2004;27:234-238
- 46) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17. baskı, sayfa 2374.

- 47)National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) kılavuzu 2002, http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm
- 48) Nefroloji Dergisi, 2007 yılı, cilt: 3, sayı:38 Dr.Gültekin Süleymanlar Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi
- 49) Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, et al (2002) Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 1; 112(8): 659-62
- 50)Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al (1998) Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338: 777-783
- 51)Taskapan H, Wei M, Oreopoulos DG (2006) 25(OH) Vitamin D(3) in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int Urol Nephrol* 38(2): 323-9.
- 52)Scragg R, Sowers M, Bell C (2004) Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 27: 2813–2818
- 53)DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J (1981) Insulin Resistance in Uremia. *J Clin Invest* 67: 563–568
- 54)Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B (2007) The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic Adults. *Diabetes Care* 30: 980–986
- 55)Mak RHK (1992) Amelioration of hypertension and insulin resistance by 1,25-dihydroxycholecalciferol in hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 6: 345–348
- 56)Mak RHK (1992) Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney International* 41: 1049–1054
- 57)Türk S, Yeksan M, Tamer N, Gürbilek M, Erdogan Y, Erkul İ (1992) Effect of 1,25 (OH)₂ D₃ treatment on glucose intolerance in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 7:1207–1212
- 58)Gunal AI, Celiker, Celebi B, Ustundag, Gunal SY (1997) Intravenous alfacalcidol improves insulin resistance in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 48: 109–113

- 59)Lin S, Lin Y, Lu K, Diang L, Chyr S, Liao W, Shieh S (1994) Effects of intravenous calcitriol on lipid profiles and glucose tolerance in uraemic patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Sci* 87: 533–538
- 60)Stróżecki P, Kretowicz M, Odrow-Sypniewska G, Manitius J (2004) The Influence of Intravenous 1,25(OH)₂D₃ Therapy on Glucose Metabolism In Hemodialyzed Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Renal Failure* 26: 345–348
- 61)Blair D, Byham-Gray L, Lewis E, McCaffrey S (2008) Prevalence of vitamin D [25(OH)D] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol (vitamin D₂) in stage 5 chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 18: 375–82
- 62)Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, Ludvik B, Strelci C, Graf H, Prager R (1995) Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney International* 47: 200–206
- 63)Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R (2007) Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney International* 72: 1004–1013
- 64)Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412–419
- 65)Bonakdaran S, Ayatollahi H, Mojahedi MJ, Sharifipoor F, Shakeri M (2008) Impact of treatment with oral calcitriol on glucose intolerance and dyslipidemia(s) in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 19(6): 942-7
- 66)Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M et al (1995) Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin toxicity. *Ann Intern Med* 122(7): 5111–5133
- 67)Guilherme A, Virbasius JV, Puri V et al (2008) Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2; 9: 367–377
- 68)Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E et al (2004) Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 306: 457–461
- 69)Trirogoff ML, Shintani A, Himmelfarb J, et al (2007) Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3–4 chronic kidney disease patients. *Am J Clin Nutr* 86: 1642–1648

- 70) Sanches FM, Avesani CM, Kamimura MA, et al (2008) Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 52 (1): 66–73
- 71) Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, et al (2004) Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr* 80: 1222–1229
- 72) İnsülin resistance: definition and clinical spectrum, UptoDate, www.uptodate.com
- 73) Nefroloji El kitabı 2007 4. baskı, sayfa 288,295 Bölüm Yazarları; Ahmet Uğur Yalçın, Tekin Akpolat
- 74) Ankara Tıp Klinik Endokrinoloji kitabı, 2003 baskı, Metabolik Sendrom sayfa 550-563
- 75) <http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Gray941.png>
- 76) Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986;29:142-5.