

D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı

Vitamin D, Calcium&Mineral Metabolism, Extraskeletal Effects of Vitamin D and the Use of Nutritional Vitamin D in Chronic Kidney Disease

Demet Yavuz¹, Türkan Mete², Rahman Yavuz³, Alpaslan Altunoğlu⁴

¹Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, Samsun

²Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Samsun

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Eğitimi Ana Bilim Dalı, Samsun

⁴Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, Ankara

Özet

Vitamin D, güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilen, yağda çözünen, secosteroid yapıda bir prohormondur. Vücutta çeşitli metabolik değişikliklerle kalsitriol olarak bilinen, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli rol oynayan bir hormona dönüşür.

Böbrek dokusu haricinde D vitaminine ait reseptörler; T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp, aynı zamanda pro-apoptotik, antienflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) gelişmesi, 1,25 dihidroksi D vitamini üretiminde progresif azalma ile ilişkilidir. Düşük 25-hidroksi vitamin D seviyeleri kronik böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde gözlenmekte ve sekonder hiperparatiroidizme neden olmaktadır. KBY hastalarında bilinen D vitamini önemli biyolojik etkileri, 25 hidroksi vitamin D'nin 1-25 dihidroksi D vitaminine extrarenal dönüşümü sayesinde gerçekleşmektedir. Bu derleme D vitamini, kalsiyum-mineral metabolizması, D vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nutrisyonel D vitamini kullanımı gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: D Vitamini, Kalsiyum-Mineral Metabolizması, Kronik Böbrek Yetmezliği

Summary

Vitamin D is a liposoluble prohormon and a secosteroid that is produced in the skin after exposure to sunlight. It is turned to calcitriol that has an important role in the calcium and phosphate metabolism by different metabolic pathways.

Vitamin D receptors excluding kidney tissues are available in the following organs and tissues; T lenfosit, brain, prostate, pancreas, gonad, breast tissues, muscles and colon. It is known that function of Vitamin D is not only to maintain healthy bones through arranging calcium homeostasis but also has pro-apoptotic, anti-inflammatory and immune modulator characteristics. In recent epidemiologic studies, low level vitamin D increases cancer incidence and cardiovascular mortality and comes along with auto-immune low levels of vitamin D and diabetes mellitus.

The development of chronic kidney disease (CKD) is accompanied by a progressive reduce in ability to produce 1,25-dihydroxyvitamin D. Low 25-hydroxyvitamin D levels are common in patients with all the stages of CKD and this situation has triggered the secondary hyperparathyroidism in CKD patients. Extrarenal conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1,5-dihydroxyvitamin D may have significant biological role beyond those traditionally

ascribed to vitamin D. In this review, we checked out vitamin D, calcium-mineral metabolism, the extraskeletal effect of vitamin D, and nutritional vitamin D replacement in CKD.

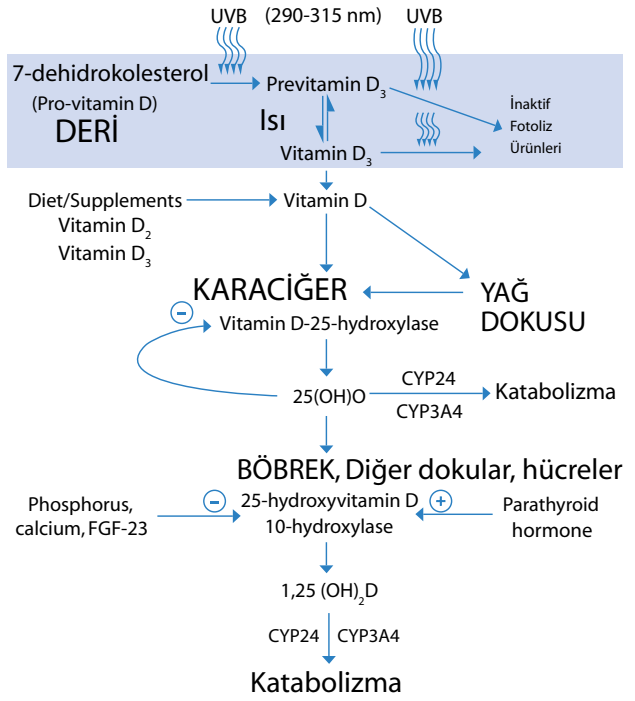
Key words: Vitamin D, calcium-mineral metabolism, chronic kidney disease

1) D Vitamini Metabolizması

İnsan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir. D vitamini eksikliği ilk olarak 1960'lerde Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır.¹ D vitamini ve metabolitleri kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli klinik role sahiptir. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, günümüzde gün ışığına yeterince maruz kalmayan ve D vitamini gıdalarla yeterince almayan toplumlar hariç, nadir görülmektedir.^{1,2} Yetişkin ve yaşlı bireylerde, subklinik D vitamini eksikliği ise, osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır.^{1,2} Günümüzde kalsiyum ve kemik dengesi üzerindeki rolüne ek olarak D vitaminin kemik mineral metabolizması dışında birçok hücre fonksiyonunu düzenlemedeki rolü son yıllarda yoğun şekilde çalışılmaktadır.³

D vitaminin 2 formu vardır: Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D3 sentezinde ilk basamak, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. Daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınırlar. İntestinal emilim D vitaminin başka bir kaynağıdır. D vitamini, gıdalardan; vitamin D2 (ergokalsiferol) ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balık ve daha az derecede yumurtada bulunur. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25OHD) oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25OHD'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25OHD, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25OHD'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun

böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi alpha-1-hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25OHD üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar² (Şekil 1).³



Şekil 1. Vitamin D Metabolizması

(Behzat Özkan, Hakan Döneray Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi D vitamininin iskelet sistemi dışı etkilerinden alınmıştır).³

D vitamini eksikliğinin nedenleri; D vitaminin diyetle yetersiz alınması, yağ malabsorbsiyonuna yol açan hastalıklar, karaciğerde 25OHD oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, böbreklerde 1,25OHD oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, D vitamini metabolitlerine hedef organ duyarlılığı (kalıtsal D vitaminine dirençli raşitizm) olabilir.⁴

D vitamini eksikliği, kalsiyum ve fosforun intestinal emiliminde azalmaya neden olur. D vitamini eksikliğinin erken döneminde hipofosfastemi, hipokalsemiden daha belirgindir. D vitamini eksikliğinin devam etmesi durumunda hipokalsemi gelişir ve fosfatüriye neden

olacak olan sekonder hiperparatiroidiyi tetikler. Kemikte demineralizasyon gelişir ve uzun süre devam ederse yetişkinde osteomalazi, çocuklarda raşitizm ile sonuçlanır.⁴

D vitamini düzeyi, prohormon 25 OHD ölçümüne dayanmaktadır. Serumda D vitaminin en stabil ve fazla bulunan metaboliti olan 25 OHD'nin 3 haftalık yarı ömrünün olması, D vitamini düzeyini belirlemede en uygun gösterge olmasına neden olmaktadır. D vitamini yetersizliği serum 25 OHD düzeyinin 10 ng/ml'nin (2,496 ile çarpılarak nmol/L'ye çevrilebilir) altında olması olarak kabul edilir. Son zamanlarda, serum 25 OHD'nin suboptimal düzeylerini tanımlamak için D vitamini eksikliği terimi kullanılmaktadır. Optimal D vitamini düzeyi için 30 ng/ml cutoff değeri olarak alınmaktadır.²⁵ OHD düzeyinin yaygın olarak ölçülmeye başlamasıyla, hastalık belirtileri olmadan D vitamini yetersizliği ve eksikliği tanıları konulabilmektedir.⁵

II) D Vitamini Eksikliğinin Klinik Belirtileri

a) Raşitizm: Büyüme çağındaki kemiklerin yetersiz mineralizasyonu ile karakterize olan klasik D vitamini eksikliği durumudur. Raşitizm, çocukluk çağı hastalığıdır. Hastalığı erdike etmeye yönelik çalışmalara rağmen, son 20 yılda en az 60 ülkeden yapılan yayınlarda hastalık bildirilmiştir. El, ayak bilekleri ve kıkırdak-kemik bileşim bölgelerinde genişleme ve bacaklar ve göğüs kafesinde deformite gelişimi ile kendini gösterir. Bacaklarda ağrı, ayağa kalkma ve yürümede gecikme, sık sık düşme ve büyüme geriliği diğer belirtiler olabilir. Raşitizmlili çocuklarda serum 25 OHD düzeyi genellikle 5 ng/ml'nin altındadır.⁶

b) Osteomalazi: Yetişkinlerde görülen D vitamini eksikliğine bağlı kemik hastalığını tanımlamaktadır. Osteoblastlar tarafından oluşturulan organik kemik yapının mineralizasyonunda yetersizlik mevcuttur. Artrit ve fibromiyalji ile karışabilen kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü karakteristiktir. Biyokimyasal incelemede serum alkalin fosfat ve PTH düzeylerinde artış, düşük kalsiyum, fosfor ve 25 OHD düzeyleri tespit edilir.⁷

III) D Vitamini Eksikliğinin İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Son yıllarda, pankreas, immün sistem, makrofajlar, vasküler endotel, mide, epidermis, kolon ve plasenta gibi

birçok dokuda D vitamini reseptörleri ve 1 α -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle, D vitaminin iskelet sistemi dışında da etkilerinin olduğu düşünülmeye başlamıştır. Bu dokularda, 25 OHD, lokal olarak 1,25 (OH)₂D'ye dönüşerek parakrin etki gösterebilmektedir.⁸

a) Kas fonksiyonu üzerine etkileri: Gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamini düzeyi ile kas güçsüzlüğü arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Kalıtsal D vitamini eksikliği olan çocuklarda (1,25 (OH)₂D üretemeyen) belirgin kas güçsüzlüğü olduğu, 1,25 OHD tedavisi ile hızla düzelme olduğu belirtilmektedir. Günlük 800-1000 international unite dozunda D vitamini desteğinin uygulandığı 3 çalışmanın bir meta analizinde, alt ekstremite kas gücü ve dengede küçük ama anlamlı ölçüde düzelme bildirilmiştir.⁹

b) Kansere: D vitamini eksikliği ile kanser arasında ilişki olduğunu düşündüren bazı veriler olduğu halde, günümüzde yüksek doz D vitamini desteğinin kanseri önleyeceği veya tedavi edeceğini söylemeyi sağlayacak yeterli kanıt yoktur. In vitro çalışmalar, aktif D vitamini veya analoglarının hücre proliferasyonunu azaltabildiğini ve bunu sağlamak için çok sayıda geni aktive veya inaktive edebildiğini göstermiştir.¹⁰ Hayvan çalışmalarında, D vitamini reseptör eksikliğinin prekanseröz lezyonlara yakınlığa neden olduğu belirtilmektedir. World Health Organization (WHO) kolon kanserinin, D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Bu bulgu, 9 vaka-kontrollü çalışmanın meta analizi ile desteklenmektedir. Serum 25 OHD konsantrasyonunda her 4 ng/ml (10 nmol/L) artışın, kolorektal kanser riskini %6 azalttığı bildirilmiştir.¹¹ Bazı gözlemsel çalışmalar ise, pankreas kanseri riskinin, daha yüksek 25 OHD düzeyi olanlarda artmış olduğunu bildirmiştir (relative risk [RR] 2.12, 95% CI 1.23-3.64 for levels \geq 40 versus 20 to 30 ng/mL [\geq 100 versus 50 to 75 nmol/L]).¹² D vitamini ve meme kanseri ile ilgili bildiriler ise çelişkili sonuçlar vermektedir. Prospektif çalışmaların bir meta analizi, postmenopozal kadınlarda serum 25 OHD düzeyi ve meme kanseri riski arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak bu ilişki premenopozal kadınlarda gösterilememiştir.¹³ Serum 25 OHD düzeyi ve prostat kanseri insidansı arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda daha yüksek serum 25 OHD düzeyi daha agresif hastalık riskinde artış ile ilişkili bulunurken, bazılarında bu riskte azalma ile ilişkili bulunmuştur.¹⁴

c) Bağışıklık sistemi üzerine etkileri: D vitamini, bağışıklık sistem hücreleri üzerinde önemli etkiye sahiptir. Dendritik hücreler, makrofajlar ve T ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler D vitamini reseptörü (VDR) taşımaktadır. Her ne kadar, normal veya normale yakın serum 25 OHD düzeylerine sahip sağlıklı yetişkinlerde, D vitamini desteğinin üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığını azalttığı gösterilemediyse de D vitamini eksikliği ve otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar arasındaki ilişki açık değildir. 1,25 OHD, dendritik hücre maturasyonunu inhibe etmekte ve immün modulatör olarak etki göstermektedir. Bu nedenle teorik olarak D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalık riskini arttırması beklenmektedir. Bu durumun varlığı hayvan modellerinde gösterilmiştir.¹⁵ İnsanlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda ise D vitamini eksikliği ile tip 1 diyabet ve multipl skleroz (MS) arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür.¹⁶ D vitamini ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Bazı yayınlarda, D vitamini eksikliği, astım ve egzema gibi alerjik hastalıklarda artış ile ilişkili bulunurken, bazılarında bu hastalıkların sıklığında azalma bildirilmiştir.¹⁷

D vitamini, edinsel bağışıklık sisteminin aktivasyonunu baskıladığı halde, doğal bağışıklık sistemini özellikle monosit ve makrofajları aktive eder. Bakteri enfeksiyonuna yanıt olarak monosit ve makrofajlarda VDR ve 1-alpha-hydroxylase aktivitesi artar. Böylece, micobakteri gibi hücre içi mikroorganizmalara ciddi bir direnç oluşur.¹⁸

d) Kardiyovasküler sistem üzerine etkiler: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III çalışmasında, 65 yaş üzeri bireylerde, 25 OHD düzeyi 40 ng/ml'nin üzerinde olanlarda, 10 ng/ml'nin altında olanlara göre ölüm riski %45 daha düşük bulunmuştur.¹⁹ Ancak bu durum, altta yatan hastalık veya immobil olan hastaların dışarıda daha az zaman geçirmeleri veya yeterince beslenmemeleri nedeniyle 25 OHD düzeylerinin daha düşük olmasıyla ilişkili olabilir. Gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamini düzeyi ile hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki olduğunu gösterse de, randomize çalışmalar çelişkilidir.²⁰

Kan basıncı, coğrafik ve ırksal varyasyon göstermektedir, hipertansiyon riski kuzey yarım kürede daha yüksek bulunmuştur. Öne sürülen açıklamalardan bir, D vitamini

veya ultraviyole radyasyonun hipertansiyona karşı koyucu etkisi olabileceğidir. Hayvan çalışmalarında, 1,25 OHD'nin renin-anjiyotensin sistemini regüle ettiği gösterilmiştir. D vitamini reseptörü olmayan veya 1-alfa hidroksilaz gen eksikliği olan farelerde, yüksek renin düzeyi ve hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi geliştiği görülmüştür.²¹ D vitamini düzeyi ve hipertansiyon arasındaki ilişki, beden kitle indeksi ve 25 OHD arasındaki negatif ilişkiyle artmaktadır. Neden sonuç ilişkisini ortaya koymak, ilişki varsa optimal D vitamini düzeyini belirlemek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Hipertansif hastalarda kan basıncı üzerine D vitamini desteğinin etkisini inceleyen 8 randomize çalışmanın meta analizi, D vitamini tedavisi alanlarda, plasebo grubuna göre diastolik kan basıncı üzerinde anlamlı düzeyde azalma olduğunu gözlemiştir.²² On çalışmanın meta analizinde ise, D vitamini tedavisinin, sistolik kan basıncında önemsiz bir azalma ile birlikte diastolik kan basıncı üzerinde etkisiz olduğu görülmüştür.²³ D vitaminin kan basıncı üzerine faydalı etkilerini doğrulamak veya dışlamak için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamini ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki ile ilgili 19 prospektif çalışmanın (65,994 hasta) bir meta analizinde, serum 25 OHD düzeyi ile (8-24 ng/ml) ile kardiyovasküler hastalık arasında ters bir ilişki bulunmuştur (relative risk [RR] of 1.03, 95% CI 1.00-1.60, per 10 ng/mL [25 nmol/L]).²⁴ Framingham Offspring Study'de 25 OHD düzeyi <15 ng/mL olanlarda, ≥15 ng/mL olanlara göre, ilk kardiyovasküler olay, ortalama 5.4 yıl daha erken görülmüştür.²⁵ 2001-2004 yılları arasında yürütülen NHANES'de koroner kalp hastalığı prevalansı 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL olanlarda, ≥30 ng/mL olanlara göre daha yaygın bulunmuştur. Kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı sıklığı da, 25 OHD düzeyi <20 ng/ml olanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise, 25 OHD düzeyinin 23 ng/ml'den 40 ng/ml'ye yükseltilmesinin ardından kardiyovasküler veya metabolik riskler üzerinde fayda görülmediği bildirilmiştir.^{26,27}

e) Diyabet: Tip 1 diyabet ile D vitamini arasında ilişki kurulması büyük ölçüde D vitaminin immün sistem üzerine etkisine bağlıdır. İnsanlarda yapılan bazı gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliği ve tip 1 diyabet arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmalar, erken bebeklik döneminde D vitamini desteğinin daha sonra tip 1 diyabet gelişme riskini %30 oranında azalttığını göstermektedir.²⁸ Bununla beraber çocuklarda tip 1 diyabet insidansı üzerine D vitamini desteğinin etkisini değerlendiren randomize çalışma yoktur. Tip 1 diyabetli 720 çocuk ile 2610 yaş-uygun diyabeti olmayan çocuğu karşılaştıran bir çalışmada, tip 1 diyabet ile D vitamini eksikliğine neden olan genetik polimorfizm ile ilişki olduğu görülmüş, bu durum, tip 1 diyabet ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür.²⁹ D vitamini reseptörlerinin β hücreleri üzerinde var olduğunun gösterilmesiyle, D vitaminin insülin sekresyon ve sensitivitesini arttırabileceği düşünülmüştür. D vitamini düzeyi obez ve tip 2 diyabetli bireylerde daha düşük bulunmuştur.³⁰ Çeşitli kesitsel çalışmalarda, tip 2 diyabet ve metabolik sendromun parçası olarak bilinen durumlar, D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. 21 prospektif çalışmanın bir meta analizi, 25 OHD düzeyi ve tip 2 diyabet riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir.³¹ Ancak, D vitamini tedavisinin glisemi üzerine etkisini değerlendiren 8 çalışmanın meta analizinde, glisemi veya diyabet gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir.²³

f) Nöropsikiyatrik fonksiyon: D vitamini reseptörü ve 1-alfa hidroksilaz enzimi insan beyninde de bulunmaktadır. D vitaminin nöronal proliferasyon, diferansiyasyon, migrasyon ve apoptozis üzerine etkisi olduğu ve beyin gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Prenatal D vitamini eksikliğinin şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların riskini arttırabileceği öne sürülmektedir.³² Alzheimer hastalığında sıklıkla düşük 25 OHD düzeyi bulunduğu bildirilmiştir.³³ Depresyon tanısı olan, D vitamini eksikliği olan 243 hastanın randomize edildiği çalışmada, bir gruba D vitamini desteği (40,000 int. Unite/hafta) veya plasebo uygulanmıştır. Depresyon semptom skoru ile yapılan değerlendirmede gruplar arasında fark görülmemiştir.³⁴ Nöropsikiyatrik hastalıkları olan kişilerin immobil oluşları ve yeterince güneşe maruz kalmamalarına bağlı D vitamini eksikliği sık görülüyor olabilir diye düşünülmektedir.³⁴

g) Gebelik üzerine etkileri: D vitamini eksikliği ve gebelik üzerine etkilerini değerlendiren çeşitli gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, 31 çalışmanın bir meta analizinde, D vitamini eksikliği, gestasyonel

diyabet, pre-eklampsi ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.³⁵ Gebelik sırasında D vitamini tedavisini değerlendiren bir meta analiz, D vitamini desteğinin, gebeliğin olumsuz sonuçları (örneğin; pre-eklampsi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı) üzerine koruyucu etkisi olup olmadığını değerlendirmek için çalışma sayısının yetersiz olduğunu bildirmiştir.³⁶

h) Mortalite: Bazı epidemiyolojik çalışmalar, düşük 25 OHD düzeyinin (özellikle <10 to 20 ng/mL) artmış mortalite ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 25 OHD düzeyi ve kardiyovasküler mortalite ile arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir.³⁷ NHANES verilerini kullanan başka bir çalışmada, serum 25 OHD ve kansere bağlı mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.³⁸ Erkeklerde 25 OHD düzeyi ve akciğer kanserine bağlı mortalite arasında pozitif ilişki varken, 25 OHD düzeyi ve kolorektal kanser arasında ters ilişki bulunmuştur. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kadınlarda, 25 OHD düzeyi ve kanser mortalitesi arasında ilişki bulunmamıştır.¹¹

IV) Kronik Böbrek Yetmezliği ve Vitamin D

Toplumdaki D vitamini eksikliğinin prevalansı %20-%50 olup, kronik böbrek yetmezlikli hasta popülasyonunda %70-80'e varan oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{39,40} Wolf ve ark. 825 hemodiyaliz hastasında yaptığı bir çalışmada hastaların %78'inde D vitamini eksikliği gözlemlenildi (serum 25[OH]D < 30 ng/mL) ve %18'inde ciddi eksiklik mevcuttu (serum 25[OH]D <10 ng/mL).⁴¹ Başka bir çalışmada 25(OH)D seviyesi < 10 ng/mL olanları D vitamini eksikliği, 10-30 ng/mL arasındaki seviyeleri D vitamini yetmezliği olarak tanımlanmış olup, evre 3 kronik böbrek yetmezlikli hastaların %29 'u ve evre 4 kronik böbrek yetmezlikli hastaların ise sadece %17'si yeterli D vitaminine sahiptir. Ayrıca kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, serum kalsiyum, fosfor ve PTH seviyelerindeki anormallikler tespit edilmeden önce dahi D vitamini eksikliğinin başladığı belirtilmektedir.⁴²

Bir meta-analiz çalışmada, diyaliz tedavisi ihtiyacı olan ve olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek 25 (OH)D seviyelerinin daha iyi sağkalıma neden olduğunu gösterilmiştir. Bu analizde, serum 25(OH)D seviyelerinde her 10 ng/mL artış mortalite riskinde %14

azalmayla ilişkili bulunmuştur (rölatif risk, 0,86;%95 CI,0.82-0.91).⁴³ Son zamanlarda, Drechsler ve arkadaşları⁴⁴ NECOSAD (Nederland Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis)'tan bir veri analizi bildirdi ve daha sonra, başlangıç diyaliz tedavisinden sonra 1 yıl boyunca hayatta kalan diyaliz hastalarında, 25(OH) D seviyeleri ile kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (36 ay) mortalite arasındaki ilişkiyi araştırdı. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezlikli hemodiyaliz veya periton diyaliz uygulanan hastalarda, diyaliz tedavisinin ilk yılında hayatta kalanlar için mortalite riski yüksekti (ilk 6 ayda ~ %7 idi ve 36 ayda ise mortalite riski %30 idi) ayrıca bu ölümlerin %50'den fazlasında kardiyovasküler nedenler sorumluydu. Bu çalışmada parathormonu yüksek ve 25 (OH)D seviyesi <10 ng/mL olanlarda, 25(OH)D seviyesi>10 ng/mL olanlara göre 3 kat daha yüksek kardiyovasküler mortalite bildirilmiştir.⁴⁴ Yüksek PTH seviyeleri ve 25 (OH)D düzeyleri ≤10 ng/mL olan hastalar, 25(OH)D seviyeleri ≥10 ng/mL olan hastalara kıyasla 3 kat yüksek kardiyovasküler ölüm riskine sahipken; D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler olmayan mortalite arasında ilişki gösterilememiştir. Bu sonuçlar, aynı zamanda diyalize başlandıktan 1 yıldan sonra ölçülen 25(OH)D vitamini seviyelerinin de uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmeye yardımcı olması nedeniyle çok önemlidir. PTH seviyeleri yüksek olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, hem kısa hem de uzun dönem kardiyovasküler mortalite ve D vitamini arasındaki ilişkinin saptanması bizlere düşük 25(OH)D seviyelerinin kardiyovasküler mortaliteyi tahmin açısından daha duyarlı olmaya yönlendirmektedir. Yapılan bu çalışmanın diğer faydalı tarafı diyaliz hastalarında 25(OH)D eksikliğinin etkilerini hakkındaki bilgilerimizi genişletmemize yardımcı olmasıdır. Ayrıca bu çalışma PTH seviyeleri yüksek, altta yatan ciddi kemik mineral bozukluğu olan hastalar 25(OH) D seviyelerinin normal düzeye getirilmesinin kemik mineral bozukluğunun düzeltilmesinden yanı sıra kardiyovasküler mortaliteyi de azaltması başta olmak üzere daha fazla fayda göreceği hakkında ipucu vermektedir.⁴⁴

V) Kronik Böbrek Yetmezliği & Nutrisyonel Vitamin D Tedavisi

Yukarıda belirtildiği gibi serum 25 (OH)D seviyeleri ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki bizlere oldukça farklı bir bakış açısı kazandırmıştır. Böyle gözlemsel bir verilerden

kesin hükümler çıkarılamasa da, nutrisyonel D vitamini desteği klinik fayda mı sağlar ya da bu desteğin yan etkileri olur mu sorusu akla gelmektedir.

Kardiyovasküler olaylar, enflamasyonu olan kronik böbrek yetmezlikli diyaliz programındaki hastalar genel topluma göre, nutrisyonel D vitamini desteğinin güvenliği ve etkinliğini ölçmek için ideal grup gibi görünmektedirler. Böbrek hastalığı varlığında, D vitamini bileşenlerinin kullanımına ilişkin yayınlar 1950'lere kadar uzanmaktadır. 1957'de, Stanbury "D vitamini steroidleri, predominant kemik lezyonu renal osteitis fibrosa olan hastalara, metabolik olarak tamamen kontrol altında olsalar bile verilmemelidir, bu durum, riskli tedaviden biraz daha fazlası olacaktır" şeklinde rapor etmiştir.⁴⁵ Sonraki vaka bildirimleri, renal osteodistrofinin biyokimyasal ve kemik anormalliklerini düzelterek kolekalsiferolün, 100.000-300.000 IU/gün gibi belirgin derecede hiperkalsemi riski taşıyan dozlar olduğunu gösterdi.⁴⁶ Bu durum, aynı biyokimyasal ve kemik histolojik düzeltilmesi yapıp daha az yan etki gösterecek olan kalsitriolün test edilmesine olanak sağladı. Berl ve ark. uzun dönem diyaliz hastalarında (n=31), 12 hafta boyunca, oral kalsitriol (0.5-1.5 µg/d) ve kolekalsiferol (400-1.200 IU/gün) gruplarını karşılaştıran çift kör bir çalışma yaptı.⁴⁷ Sonuçta, kalsitriol grubunda görülen PTH seviyelerinin düşmesi ve kemik histolojisinin iyileşmesi, kolekalsiferol grubunda görülmediği sonucuna vardılar.⁴⁷ Kalsitriol grubundaki 15 hastadan 5'inde hiperkalsemi gelişmiş olmasına rağmen, yazarlar hiperkalsemi süresinin hem daha kısa olduğunu hem de kalsitriol dozu düşürülerek kolayca düzeldiğini belirtmektedirler. Malluche ve arkadaşları⁴⁸ kreatin klirensi 30-80 mL/dk/1.73 m² olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kolekalsiferolün kemik histolojisi üzerine etkisini değerlendirdi (n=36). Tüm hastalarda kalsiyumun intestinal emilimi artmış ve normale gelmişti. Ancak, kemik histolojik inceleme yapılan 17 hastada, intestinal emilimi normale getiren kolekalsiferol dozları 18 aylık tedaviden sonra kemik histolojisini iyileştirmede (17 hasta). Böbrek hastalarında nutrisyonel D vitamini bileşiklerinin kötü olduğunu gösteren bu ilk çalışmalar, daha sonra, kronik böbrek yetmezlikli diyaliz uygulanmayan ve uzun dönem diyaliz uygulanan hastalarda, 20 yıldan fazla süre boyunca nutrisyonel D vitamini desteğiyle ilgili çalışmalar yapma isteğini kırmıştır. Bununla beraber, son yıllarda yapılan

çalışmada D vitamininin kemik metabolizması dışındaki yararlı etkilerinin tesbiti ile bu konuya yeniden ilgi duyulmasına neden olmuştur. Bunu takiben gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalar yapıldı. Daha önce de bildirildiği gibi, bugüne kadar kronik böbrek yetmezlikli hastalarda nutrisyonel D vitamini uygulaması, total mortalite, kardiyovasküler hastalık ya da enfeksiyon gibi klinik sonuçları düzeltiyor mu diye değerlendirecek randomize kontrollü ve geniş gözlemsel kohort çalışmaları yapılmamıştı. Yakın zamandaki, Kandula ve arkadaşları⁴⁹ tarafından yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz, 17 gözlemsel kohort çalışması ve 5 randomize kontrollü çalışma tanımladı. PTH seviyelerinde azalmayla birlikte (ortalama farklılık, -41.7[%95 CI, -55.8 ila -27.7] pg/mL, serum 25 (OH)D seviyelerinde (ortalama farklılık, 24.1 [%95CI,19.6-28.6]ng/mL) anlamlı artış tespit ettiler [49]. Randomize kontrollü çalışmalarda, PTH seviyelerindeki azalmaya (ortalama farklılık, -31.5 [%95 CI, -57 ila -6.1] pg/mL) eşlik eden serum 25(OH)D seviyelerinde belirgin artış (ortalama farklılık, 14 [%95 CI, 5.6-22.4] ng/mL) gözlenmiştir. Nutrisyonel D vitamini desteğiyle düşük insidanda hiperkalsemi (%3'e kadar) ve hiperpotasemi (%7'e kadar) bildirilmiştir. D vitamini tedavisi ve/veya fosfat bağlayıcılar uygulandığında, hem hiperkalsemi hem de hiperfosfatemi düzelmiştir. Bununla beraber, hiçbir çalışma, kardiyovasküler hastalık, kemik hastalığı veya mortaliteyle ilişkili sonuçlar belirmedi. Bu konuda iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyacı bulunmaktadır.⁴⁹

Nutrisyonel D vitamini bileşiklerinin kullanımını destekleyecek klinik kanıt eksikliğine rağmen, KDOQI ve KDIGO rehberleri, sekonder hiperparatiroidizmin eşlik etmediği durumda eğer 25(OH)D düzeyleri <30 ng/mL ise, evre 3 ve 4 KBY hastalarında nutrisyonel D vitamini destek tedavisini önermektedir.⁴² Önerilen doz 25(OH)D seviyesine bağlıdır; eğer <15 ng/mL ise, 4 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 ünite ergokalsiferol, takibinde aynı doz 4 ay boyunca ayda bir verilir ve eğer 25(OH)D seviyesi 20-30 ng/mL civarında ise 6 ay boyunca ayda bir kez 50.000 ünite verilir. Serum kalsiyum ve fosfor her 3 ayda bir görülmelidir. Yıllık olarak ergokalsiferol tedavisine devam kararı yeniden değerlendirilmelidir. Bu rehberler, genel popülasyona dayanılarak yapılan değerlendirmedir ve kanıttan çok yoruma dayanmaktadır. Bununla beraber, bu rehberlerde, önerilen dozlarda nutrisyonel D vitamininin güvenliğini

destekleyecek makul deliller olduğu için, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda nutrisyonel D vitamininin PTH seviyelerini düşürdüğüne dair kanıtlar olduğu için ve bu desteğin extrarenal faydaları olduğuna dair biyolojik kanıtlar olduğu için mevcut rehberleri klinik pratiğe uyarlamak mantıklı görünmektedir.⁴² Kronik böbrek yetmezlikli ve uzun dönem diyaliz hastalarında aşağıdaki yaklaşımı tavsiye edilmektedir.

1. Yıllık olarak serum 25(OH)D seviyesini ölçülmeli

2. 25(OH)D seviyesi <30 ng/mL olan hastalar 8 hafta boyunca haftalık oral ergokalsiferol 50.000 IU (veya kolekalsiferol 10.000 IU) almalıdır ve sonrasında serum 25(OH)D seviyesi ölçülmelidir.

3. Eğer serum 25 (OH)D seviyeleri <30 ng/mL altında devam ederse, 8 haftalık ergokalsiferol 50.000 IU (veya kolekalsiferol, 15.000 IU) tedavisini aynen tekrar edilmeli, 16 haftalık tedavi sonrası 50.000 IU/hafta ergokalsiferol (veya 15.000 IU/hafta kolekalsiferol) tedavisi eksikliği düzeltmek için yeterli olacağından 16 hafta sonunda 25(OH)D seviyesini yeniden kontrol etmeyi önermemekte.

4. ≥ 30 ng/mL seviyesindeki hastalarda, 50.000 IU/ay ergokalsiferol (veya 15.000 IU/ay kolekalsiferol) idame dozunda devam edilir. 1.000-2.000 IU/dün oral kolekalsiferol dozu alternatif idame dozu olabilir.

5. 25(OH)D seviyeleri >100ng/mL veya serum kalsiyum seviyesi >10.5 mg/dL ise nutrisyonel D vitamini desteği çekilmelidir.⁴²

Sonuç olarak; hem kalsidiol hem de kalsitriol eksiklikleri kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sık rastlanılmaktadır. 25(OH)D'nin 1,25(OH)² D extrarenal dönüşümünün geleneksel olarak atfedilen vitamin D'nin ötesinde anlamlı biyolojik rolü olduğu iddiasını destekleyecek çok sayıda kanıt vardır. Bununla beraber, kronik böbrek yetmezlikli uzun dönem diyaliz hastalarında nutrisyonel D vitamini desteğinin klinik verileri, daha çok kemik sağlığına yönelmiş olup, bu biyolojik yollara hitap eden klinik sonuçlar yetersizdir. Bugüne kadarki çalışmaların hiç biri mortalite ve kardiyovasküler olaylar gibi zor konulara etkisini araştırmamıştır. Devam eden ve gelecekte bu yöndeki çalışmalar umut vericidir.

Kaynaklar

- 1- Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F154–F155.
- 2- Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: , Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:2214.
- 3- Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54(2): 99-119.
- 4- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752.
- 5- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(1):50-60.
- 6- Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(1): 1-16.
- 7- Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomacia. *Ann J Med* 1993;95(5):519-523.
- 8- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: , Jameson JL, De Groot LJ (Eds). *Endocrinology*. Philadelphia,: Saunders Elsevier 2010(1):1089.
- 9- Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2291-300.
- 10- Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102(1-5):156.
- 11- Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(12):827.
- 12- Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006;66(20):10213.
- 13- Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(3):123.
- 14- Gilbert R, Martin RM, Beynon R, Harris R, Savovic J, Zuccolo L, Bekkering GE, Fraser WD, Sterne JA, Metcalfe C. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22(3):319-40.
- 15- Ponsoyby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182:71-8.
- 16- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio al Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):187-92.
- 17- Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(6):693.
- 18- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770.
- 19- Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality and all cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(9):1595-1603.
- 20- Norris KC, Williams SF. Race/ethnicity, serum 25-hydroxyvitamin D, and heart disease. *JAMA* 2013;310(2):153.
- 21- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229.
- 22- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27(10):1948.
- 23- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307.
- 24- Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, Eaton CB, May HT, Anderson JL, Sesso HD. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(6):819.
- 25- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503.
- 26- Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;102(11):1540.
- 27- Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205(1):255.
- 28- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93(6):512.
- 29- Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, Greissl C, Ramos-Lopez E, Hyppönen E, Dunger DB, Spector TD, Ouwehand WH, Wang TJ, Badenhop K, Todd JA. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60(5):1624-31 (doi: 10.2337/db10-1656. Epub 2011 Mar 25).

- 30- Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010;86(1011):18.
- 31- Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36(5):1422.
- 32- McGrath J. Does ‘imprinting’ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001;56(3):367.
- 33- Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79(13):1397.
- 34- Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:360.
- 35- Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
- 36- De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008873.
- 37- Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Am J Med* 2013;126(6):509.
- 38- Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). *Cancer Res* 2010;70(21):8587.
- 39- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):187-92.
- 40- Nesby-O’Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):187-92.
- 41- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(8):1004-13(Epub 2007 Aug 8).
- 42- Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;60(1):139-56 (doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.035. Epub 2012 May 5. Review).
- 43- Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):374-82 (doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.020. Epub 2011 Jun 2. Review).
- 44- Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, Wanner C, Boeschoten EW, Brandenburg V; NECOSAD Study Group. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(3):1024-32 (doi: 10.1093/ndt/gfq606. Epub 2010 Oct 14).
- 45- Stanbury SW. Azotaemic renal osteodystrophy. *Br Med Bull* 1957;13(1):57-60.
- 46- Dent CE, Harper CM, Philpot GR. The treatment of renal-glomerular osteodystrophy. *Q J Med* 1961;30:1-31.
- 47- Berl T, Berns AS, Hufer WE, Hammill K, Alfrey AC, Arnaud CD, Schrier RW. 1,25 dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. A double-blind controlled study. *Ann Intern Med* 1978;88(6):774-80.
- 48- Malluche HH, Ritz E, Werner E, Meyer-Sabellek WA. Long-term administration of vitamin D sterols in incipient and advanced renal failure: effect on bone histology. *Clin Nephrol* 1978;10(6):219-28.
- 49- Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):50-62 (doi: 10.2215/CJN.03940510. Epub 2010 Sep 28).

Yazışma Adresi/Correspondence
Dr. Demet Yavuz
Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji
Kliniği, Samsun, Türkiye,
e-mail: demetdolu@hotmail.com
Telefon: +90 505 369 16 91
Faks: +90 362 277 90 82
Geliş Tarihi: 25.06.2014
Kabul Tarihi: 01.09.2014