

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Zafer Pekkolay¹
Faruk Kılınç²
Şadiye Altun Tuzcu³
Alpaslan Kemal Tuzcu¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Sur, Diyarbakır
²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ
³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenişehir, Diyarbakır

Yazışma Adresi:
Zafer Pekkolay
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Sur, Diyarbakır, Türkiye
Email: drpekkolay@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.02.2018
Kabul Tarihi: 10.07.2018
DOI: 10.18521/kt.396175

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Hipervitaminoz D Nadiren Hiperkalsemi Yapar: Yeni Kavram "Subklinik İntoksikasyon"

ÖZET

Amaç: Klinik pratikte çok yüksek serum 25 OH vitamin D değerlerinde hiperkalsemi gözlenemeyebilmektedir. Bunun nedeni bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız çok yüksek serum 25 OH vitamin D düzeyi olan hastalardaki hiperkalsemi yüzdesini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2016 ile 31 Ekim 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde serum 25 OH vitamin D düzeyine bakılan 22996 hasta tarandı. Serum 25 OH vitamin D düzeyi >150 µg/L olan çalışmaya alındı. Bu hastaların eğer varsa veri tabanımızdaki kalsiyum, fosfor, kreatinin, albumin ve parathormon değerlerine bakıldı. Hipervitaminoz D hastalarındaki hiperkalsemi oranlarına bakıldı. Kullandıkları D vitamini preparatı kaydedildi. D vitamini HPLC yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Serum 25 OH vitamin D >150 µg/L olan toplam 27 hasta saptandı. Oran yaklaşık olarak binde bir (0.0013) idi. Ortalama yaş 56 ±20 (24-90) idi. Çalışmamızdaki 27 hastanın 21'i Kadın(%78) 6'sı Erkek (%12) idi. Serum 25 OH Vitamin D düzeyi ortalaması 184.81±35.37(150.51-279.64) µg/L idi, replasman sonrası serum 25 OH vitamin D düzeylerine ortalama 2.10±1.58 ay sonra bakılmıştı. Ortalama serum kalsiyum düzeyi 9.48±0.52(8.4-10.9) mg/dL idi, 1 hastanın serum kalsiyum değerleri normalin üstünde(10.9 mg/dl) saptandı. Serum 25 OH vitamin D düzeyi >150 µg/L olan hastalardaki hiperkalsemi yüzdesi 3.70 saptandı.

Sonuç: Çoğu hastada çok yüksek serum 25 OH vitamin D düzeyleri hiperkalsemiyi göstermemektedir. D vitamini düzeyi toksikasyon düzeyinin üzerinde saptandığında kalsiyum ve fosfor kontrolü yapılmalıdır. Çok yüksek D vitamini düzeyi genelde gereğinden çok fazla ampul formu kullanımına bağlı görülmektedir. Hastaların yakın takibi ve uygun dozda tedavisi bu problemi çözecektir.

Anahtar Kelimeler: Hipervitaminoz D, Vitamin D İntoksikasyonu, Hiperkalsemi

Hypervitaminosis D Rarely Causes Hypercalcemia: The New Concept " Subclinical Intoxication "

ABSTRACT

Objective: In clinical practice, hypercalcemia may not be observed with very high serum 25 OH vitamin D levels. The reason for this is unknown. Our aim in this study is to reveal the percentage of hypercalcemia in patients with very high serum 25 OH vitamin D levels.

Methods: Between January 1, 2016 and October 31, 2017, 22996 patients who were referred to hospital and examined 25 OH vitamin D levels from all patients were screened at the Dicle University Medical Faculty Hospital. Patients with 25 OH vitamin D levels> 150 µg / L were included in the study. The calcium, phosphorus, creatinine, albumin and parathormone values of these patients, if any, were checked. Rates of hypercalcemia in patients with hypervitaminosis D were evaluated. The vitamin D preparations they used were recorded. Serum 25 OH Vitamin D was measured by HPLC method.

Results: A total of 27 patients with serum 25 OH vitamin D> 150 µg / L were detected. The ratio was approximately 1/1000 (0.0013). The mean age was 56 ± 20 (24-90) years. Twenty-one of the 27 patients in our study were female (78%) and 6 were male (12%). Serum 25 OH Vitamin D level averaged 184.81 ± 35.37 (150.51-279.64) µg / L, serum 25 OH vitamin D levels after replacement were measured after a mean of 2.10 ± 1.58 months. The mean serum calcium level was 9.48 ± 0.52 (8.4-10.9) mg / dL, and the serum calcium level of one patient was above normal (10.9 mg / dL). The percentage of hypercalcemia in patients with serum 25 OH vitamin D level> 150 µg / L was 3.70%.

Conclusion: As a result, very high levels of vitamin D do not show hypercalcemia. When vitamin D level is above the level of toxicity, calcium and phosphorus control should be performed. Very high vitamin D levels are often attributed to too much ampoule use. Close follow-up and appropriate dose treatment of the patients will solve this problem.

Keywords: Hypervitaminosis D, Vitamin D Intoxication, Hypercalcemia

GİRİŞ

Kalsiyum emilimi ve kemik sağlığı için önemli olan D vitamininin eksikliği çok siktir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda immün sistem düzenleyicisi, kanser oluşumunu engelleyen, bilişsel fonksiyonları artırıcı, insülin direncini kıran özellikleri ön planda olmak üzere birçok hastalıkta takviye/tedavi edici olarak kullanılmaktadır(1, 2).

D vitamini eksikliği için farkındalık hekimlerde ve halk arasında yaygındır. Replasman alan hasta sayısı giderek artmaktadır. Hekimler replasman için genelde yüksek dozlar kullanmaktadır. Bu yüzden D vitamini son dönemlerde toksik dozlara daha sık ulaşmaktadır(3).

D vitamini toksikasyonu 25 OH vitamin D >150 µg/L ve kalsiyum >10.5 mg/dl olarak tanımlanmaktadır(4, 5).

Klinik pratiğimizde her vitamin D yüksekliğinin hiperkalsemi yapmadığını gözlemledik.

Bu çalışmadaki amacımız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 1 Ocak 2016 ile 31 Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran erişkin(>18 yaş) hastalarda serum 25 OH Vitamin D düzeyi >150 µg/L olanlarda hiperkalsemi yüzdesini bulmak, ayrıca D vitamini intoksikasyonu ile ilgili yeni verilere ulaşmak için bu çalışma dizayn edildi.

MATERYAL VE METOD

Tanımlayıcı olan çalışmamız retrospektif olarak hasta dosyası taraması şeklinde yapıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 1 Ocak 2016 ile 31 Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran hastalardan 25 OH vitamin D düzeyine bakılan 22996 hasta tarandı. 25 OH vitamin D düzeyi >150 µg/L olan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalar "Hiper vitaminoz D" olarak adlandırıldı. 18 yaşından küçük hastalar çalışma dışı tutuldu. Toplam 32 hasta tespit edildi. 27 hastanın verilerine ulaşıldı. Bu hastaların eğer varsa veri tabanımızdaki kalsiyum, fosfor, kreatinin, albumin ve parathormon değerlerine bakıldı. Hiper vitaminoz D hastalarındaki hiperkalsemi oranlarına bakıldı. Kullandıkları D vitamini preparatı kaydedildi. Serum 25 OH vitamin D HPLC yöntemiyle çalışıldı. İstatistik analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Genel tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Verilerin ortalama değerleri ve standart sapmaları alındı.

BULGULAR

Serum 25 OH vitamin D >150 µg/L olan toplam 27 hasta saptandı. Oran yaklaşık olarak binde bir (0.0013) idi. Ortalama yaş 56 ±20 (24-90) idi. Çalışmamızdaki 27 hastanın 21'i Kadın(%78) 6'sı Erkek (%12) idi. Serum 25 OH Vitamin D düzeyi ortalaması 184.81±35.37(150.51-279.64) µg/L idi, replasman sonrası serum 25 OH vitamin D düzeylerine ortalama 2.10±1.58 ay sonra bakılmıştı. Ortalama serum kalsiyum düzeyi 9.48±0.52(8.4-

10.9) mg/dL idi, 1 hastanın serum kalsiyum değerleri normalin üstünde(10.9 mg/dl) saptandı. Serum 25 OH vitamin D düzeyi >150 µg/L olan hastalardaki hiperkalsemi yüzdesi 3.70 saptandı. Tüm hastalar 300.000 IU/1ml kolekalsiferol ampul formülasyonunu kullanmıştı.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Hasta sayısı	27
Cinsiyet	Kadın 21 Erkek 6
Yaş	
Ortalama ±SD (minimum-maximum)	56 ±20 (24-90)
25 OH Vitamin D (µg/L)	
Ortalama ±SD (minimum-maximum)	184.81±35.37 (150.51-279.64)
Kalsiyum (mg/dl)	
Ortalama ±SD (minimum-maximum)	9.48±0.52 (8.4-10.9)
Hiperkalsemi oranı - yüzdesi	1/27 - %3.7
Hiper vitaminoz D oranı - yüzdesi	32/22996 - %0.013

TARTIŞMA

D vitamini intoksikasyonu kılavuzlarda serum 25 OH vitamin D >150 µg/L ve kalsiyum>10.5 mg/dl olarak tarif edilmektedir(4,5). Çalışmamızda serum 25 OH Vitamin D düzeyi toksik düzeyde olmasına rağmen hiperkalseminin %3.7 oranında olduğunu saptadık. Her çok yüksek serum 25 OH vitamin D düzeyi hiperkalsemi yapmayabilir. Serum 25 OH Vitamin D düzeyi yüksek saptandığında toksikasyon için serum kalsiyum ve fosfor, parathormon düzeyleri kontrol edilmelidir. D vitamini intoksikasyonunda hiperkalsemi sık gözlemlendiğinden 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyine bakılmalıdır. D vitamini toksikasyonunda kalsiyum ve fosfor düzeyleri yüksek; parathormon değeri düşük saptanmaktadır. Perez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamin değeri toksik düzeyde olan hastalarda hiperkalsemi sıklığı %4 ten daha düşük bulunmuştur ki bu sonuç çalışmamız ile uyumludur. (6). D vitamini metabolizması kişilerarası farklılıklar gösterebilir(7).

Vitamin D replasmanı yapıldıktan sonra uygun zamanda düzey kontrolü yapılmalıdır. Çalışmamızda replasman sonrası serum 25 OH vitamin D düzeylerine 2.10±1.58 ay sonra bakılmıştı. Erişkin hastalarda D vitamini eksikliğinde(25 OH vitamin D <20 µg/L) D vitamini replasmanı haftada 50.000 IU toplam 8 hafta verilmeli hedef düzey >30 µg/L olmalıdır. Yükleme dozu sonrası -2 ay sonra- 25 OH vitamin

D düzeyine bakılmalı, sonrasında günde 1500-2000 IU/gün ile idame edilmelidir(8).

Eksojen D vitamininin fazla alınmasına bağlı olarak D vitamini intoksikasyonu görülebilir. Bu gibi hastalarda çok yüksek serum 25 OH vitamin D düzeyine rağmen hiperkalsemi gözlenmeyebilir. Ancak bu hastalarda hiperkalsiüri, yumuşak doku kalsifikasyonları, kemik ağrıları gibi subklinik yakınmalar gözlenebilir. Bunlar "subklinik intoksikasyon" olarak adlandırılmaktadır. Tüm dünyada D vitamini eksikliğinin farkına varılmasıyla eksojen D vitamini kullanımı artmış ve subklinik intoksikasyon vakaları artmıştır (9,10). Bu durum genelde dikkatimizden kaçmaktadır.

Çok yüksek D vitamini düzeyi genelde gereğinden çok fazla ampul formu kullanımına bağlı görülmektedir. Çalışmamızda D vitamini toksik düzeyde olan hastaların hepsi ampul(Kolekalsiferol 300.000 IU/1ml) formu kullanmıştı. Yüksek dozda ampul formu kullanan hastalarda hiperkalsemik semptomlar sorgulanmalı, kalsiyum ve fosfor yüksekliği saptananlarda parathormon düzeylerine bakılmalıdır. Hiperkalsemisi olan hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Hekim ve hastalara D vitamini kullanımı konusunda uygun eğitimlerin verilmesi gereksiz D vitamini kullanımını ve intoksikasyon

riskini azaltacaktır(11). Shea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada halk tarafından bilinçsiz olarak yüksek dozlarda D vitamini kullanımı gözlenmiştir. D vitamini günde 10.000 IU/gün üzerinde alan hastalarda intoksikasyon için yakın gözlem önerilmiştir(12,13).

D vitamini eksikliği olan hastalara ampul formu yerine damla formu ile replasman yapılması bu istenmeyen durumu azaltacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, tek merkezli yapılması, sadece belirli zaman aralığı arasındaki hastalara bakılması, hastaların idrar kalsiyum değerlerinin olmaması olarak sıralanabilir.

Sonuç olarak çok yüksek D vitamini düzeylerine rağmen hiperkalsemi görülme yüzdesi düşüktür. İdrar kalsiyumuna bakılmadığından subklinik intoksikasyon dikkatimizden kaçmaktadır. D vitamini düzeyi toksikasyon düzeyinin üzerinde saptandığında kalsiyum ve fosfor kontrolü yapılmalıdır. Çok yüksek D vitamini düzeyi genelde gereğinden çok fazla ampul formu kullanımına bağlı görülmektedir. Hastaların yakın takibi ve uygun dozda tedavisi bu problemi çözecektir. D vitamini toksikasyonunun doğru tanımı için randomize kontrollü, çok merkezli, genetik ve metabolik parametreleri içeren çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Hilger, J., Friedel, A., Herr, R. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition* 2014;111: 23–45.
2. S. Newberry, M. Chung, P.G. Shekelle, et al., Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update). Evidence Report/Technology Assessment No. 217. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center Under Contract No. 290-2012-00006-I.) AHRQ Publication No. 14-E004-EF, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2014.
3. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:327–331.
4. B. Ozkan, S. Hatun, A. Bereket Vitamin D intoxication *Turk. J. Pediatr.* 2012;54: 93-98
5. M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
6. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1354-1358. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.017.
7. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:169-73.
8. M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96 (7):1911-1930
9. Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Gadpayle AK. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. *Nutrition.* 2017 Feb;34:76-81. doi: 10.1016/j.nut.2016.09.014./
10. Virmani A. Vitamin D toxicity. *Indian Pediatr.* 2014 Jan;51(1):63.
11. Curran JS, Barness LA. Hypervitaminosis D. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: WB Saunders 2000:87-8.
12. Shea RL, Berg JD. Self-administration of vitamin D supplements in the general public may be associated with high 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Ann Clin Biochem.* 2017 May;54(3):355-361. doi: 10.1177/0004563216662073.
13. Scragg R. Vitamin D and public health: an overview of recent research on common diseases and mortality in adulthood. *Publ Health Nutr* 2011;14: 1515-32.