

Serum 25(OH) Vitamin D Düzeyi Düşük Olan Kadınlarda Paratiroid Hormon Yanıtının Değerlendirilmesi

Evaluation of Parathyroid Hormone Response in Women with Low Serum 25(OH) Vitamin D Levels

Dr. Oya ÖZDEMİR^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

*Bu çalışma 24-28 Ekim 2007 tarihleri
arasında Antalya'da yapılmış olan
21. Ulusal Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Kongresi'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Oya ÖZDEMİR
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
oayunaldemir@yahoo.com

ÖZET D vitamini eksikliği olan hastalarda kanda paratiroid hormon (PTH) salınımının artışı ile kalsiyum homeostazı sağlanmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği olan tüm hastalarda sekonder hiperparatiroidizmin gelişmediği öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı serum 25(OH) vitamin D düzeyi düşük olan kadınlarda PTH yanıtını değerlendirmektir. Serum 25(OH) vitamin D konsantrasyonu 20 ng/ml'nin altında olan 58 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum PTH ve kalsiyum değerleri de kaydedildi. 25(OH) vitamin D konsantrasyonunun 12 ile 20 ng/ml arasında olması 'D vitamini yetersizliği', 12 ng/mL altında olması ise 'D vitamini eksikliği' olarak tanımlandı. Hastaların yaş ortalaması 57.2 ± 15.3 (26-87) yılıdır. Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri 8.8 ± 3.9 ng/ml olarak tespit edilen hastaların %77.6'sında D vitamini eksikliği mevcuttu. Ortalama serum intakt PTH konsantrasyonu 68.2 ± 29.7 pg/ml idi. Sadece 27 hastada sekonder hiperparatiroidizm gelişmişti, geriye kalan hastaların serum PTH düzeyleri normaldi (< 67 pg/ml). Tüm hastaların kan kalsiyum seviyeleri de normal sınırlar içerisindeydi. Her iki grubun yaşları, serum PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Sekonder hiperparatiroidizm, D vitamini yetersizliği saptanan hastaların (n= 13) 7'sinde, D vitamini eksikliği olanların (n= 45) ise 20'sinde gözlemlendi. Hastaların %53.4'ünde sekonder hiperparatiroidizmin gözlenmemiş olması, bu konuyla ilgili literatürdeki bazı çalışmalarla uyumludur. Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri düşük olarak saptanan bu hastalarda azalmış PTH yanıtının nedenlerini araştırarak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm

ABSTRACT Calcium homeostasis is maintained by increase in parathyroid hormone (PTH) secretion in patients with vitamin D deficiency. In several studies it was suggested that not all patients with hypovitaminosis D develop secondary hyperparathyroidism. The aim of this study was to evaluate PTH response in women with low serum 25(OH) vitamin D levels. 58 consecutive patients with a serum 25(OH) vitamin D concentrations <20 ng/ml were included in the study. Serum PTH and calcium levels of the patients were noted. Serum 25(OH) vitamin D concentrations between 12 and 20 ng/ml was defined as 'D vitamin insufficiency' and below 12 ng/ml was defined as 'D vitamin deficiency'. The mean age of the patients was 57.2 ± 15.3 (26-87) years. Among all the patients with a mean serum 25(OH) vitamin D concentrations of 8.8 ± 3.9 ng/mL, 77.6% of them had D vitamin deficiency. The mean of serum intact PTH concentrations was 68.2 ± 29.7 pg/ml. Blood calcium levels of all patients were also within normal ranges. Secondary hyperparathyroidism was detected only in 27 patients, serum PTH levels of the others were normal (<67 pg/ml). There was no statistically significant differences between the mean age, serum PTH and calcium levels of the both groups. Secondary hyperparathyroidism was detected in 7 patients with vitamin D insufficiency (n= 13) and in 20 patients with vitamin D deficiency (n= 45). Secondary hyperparathyroidism was not observed in 53.4% of our patients, this result is consistent with several studies in the relevant literature. Further studies are necessary to investigate the causes of decreased parathyroid hormone responses in these patients who have low serum 25(OH) vitamin D levels.

Key Words: Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism

D vitamini eksikliği özellikle yaşlılarda daha fazla olmak üzere toplumda sık rastlanılan bir sağlık sorunudur. D vitamini ve kalsiyumdan fakir diyet ile beslenme, güneş ışınına yetersiz maruziyet, malabsorbsiyon durumları, karaciğer ve böbrek hastalıkları D vitamini eksikliğinin başlıca nedenleri arasındadır.¹ Erişkinlerde D vitamini eksikliği sonucu kemik mineralizasyonunda bozulma ile karakterize olan durum 'osteomalazi' olarak tanımlanır ve kemik ağrısı, iskelet deformiteleri, proksimal kas güçsüzlüğü ve hatta kırığa neden olabileceği için erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir.²

D vitamini, kalsiyum homeostazının en iyi düzenleyicilerinden biri olup kemik mineralizasyonu için hayat boyu gereklidir. Eksikliği durumunda kalsiyumun bağırsaklardan emilimi azalır ve kompanzuar olarak kanda paratiroid hormon (PTH) seviyesi artar. PTH seviyesindeki artış ile birlikte bir yandan kalsiyum homeostazı yeniden sağlanırken diğer yandan osteoklastik aktivite üzerinden kemik rezorbsiyonu hızlanır.² Bununla birlikte literatürde D hipovitaminozu saptanan hastaların tümünde beklenenin aksine PTH artışına bağlı biyokimyasal ve histomorfometrik etkilerin gözlenmediğini bildiren bazı çalışmalar da yer almaktadır.³⁻⁶ Outila ve ark.nın kış aylarında yaptıkları bir çalışmada 178 sağlıklı adolesanın sadece 24'ünde D vitamini eksikliği ve 9'unda hiperparatiroidizm olduğu belirlenmiş, ancak serum 25 (OH) vitamin D ve intakt PTH konsantrasyonları ile kemik mineral yoğunlukları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.⁷ Benzer şekilde, 421 postmenopozal kadınla yapılan bir başka araştırmada ise D hipovitaminozu prevalansının %39 olduğu ortaya konmuş ve bu hastaların sadece üçte birinde sekonder hiperparatiroidizmin geliştiği tespit edilmiştir.⁶ Bu bulgular ışığında, bu çalışmada serum 25(OH) vitamin D düzeyi düşük olan bir grup kadın hasta da (<20 ng/ml) biyokimyasal olarak PTH yanıtının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve serum 25(OH) vitamin D konsan-

trasyonu 20 ng/ml'nin altında olan 58 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların eş zamanlı ölçülmüş olan kan kalsiyum düzeyi ve intakt paratiroid hormon konsantrasyonu da kaydedildi. Hastanemizin laboratuvarında 25(OH) vitamin D HPCL-RIA yöntemiyle, PTH ise kemoluminesans yöntemi ile ölçülmekte olup PTH düzeyi için normal sınırlar 11-67 pg/ml, kalsiyum için ise 8.5-10.5mg/dl olarak belirlenmiştir. 25(OH) vitamin D düzeyi 12-20 ng/ml arasında olması 'D vitamini yetersizliği', 12 ng/ml'nin altında olması ise 'D vitamini eksikliği' olarak kabul edilmiş ve hastalar iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 11.5) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizlere ilave olarak iki grup arasındaki karşılaştırmalar bağımsız örneklerde t testi ile, parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. *P* değerinin 0.05'in altında olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 58 kadın hastanın yaşları 26 ile 87 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 57.2 ± 15.3 yıldır. Tüm hastaların kan kalsiyum değerleri (9.0 ± 0.4 mg/dl) normal sınırlar içerisindeydi. Serum 25(OH) vitamin D konsantrasyonları 8.8 ± 3.9 ng/ml (aralık, 2.0-19.3) olarak tespit edildi. 13 hastada D vitamini yetersizliği, 45 hastada (%77.6) ise D vitamini eksikliği mevcuttu. Serum intakt PTH konsantrasyonu 68.2 ± 29.7 pg/ml (aralık, 20.1-143) idi.

Hastaların sadece 27'sinde (%46.6) sekonder hiperparatiroidizm gelişmişti, geriye kalanların serum intakt PTH düzeyleri 67 pg/ml'nin altındaydı. Sekonder hiperparatiroidizm, D vitamini yetersizliği saptanan hastaların 7'sinde (%53.8), D vitamini eksikliği olanların ise 20'sinde (%44.4) gözlemlendi. İki grubu oluşturan bireylerin ortalama yaşları, serum PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında belirgin bir farklılık yoktu (Tablo 1). Ayrıca serum PTH seviyesi normal sınırlarda olanlarla yüksek olanların yaşları, kan kalsiyum ve D vitamini düzeyleri arasında da anlamlı bir fark tespit edilmedi. Son ola-

TABLO 1: D vitamini düzeyine göre yaş, kalsiyum ve paratiroid hormon değerleri.

	D vitamini yetersizliği D vitamini eksikliği		P değeri
	olanlar (n=13)	olanlar (n=45)	
Yaş (yıl)	61.2 ± 14.3	56.0 ± 15.5	0.606
Kalsiyum (mg/dl)	9.2 ± 0.5	9.0 ± 0.4	0.284
Parathormon (pg/ml)	72.0 ± 36.8	67.2 ± 27.7	0.056

TABLO 2: Hastaların yaş gruplarına göre serum 25 (OH) vitamin D ve paratiroid hormon değerleri.

	< 65 yaş	≥ 65 yaş	P değeri
	olanlar (n=39)	olanlar (n=19)	
25 (OH) vitamin D (ng/ml)	8.3 ± 3.7	10.1 ± 4.1	0.088
Parathormon (pg/ml)	69.2 ± 27.8	68.1 ± 34.5	0.900

rak, yaş aralığının geniş olması sebebiyle, hastalar 65 yaş sınırına göre iki gruba ayrılarak serum 25(OH) vitamin D ile intakt PTH değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bireylerin D vitamini durumunu değerlendirmek amacıyla genellikle serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümü kullanılmaktadır. Ancak D vitamini eksikliğinden ya da yetersizliğinden söz etmek için serum 25(OH) vitamin D düzeyinin hangi değerlerin altında olması gerektiği konusunda tam bir fikir birliği mevcut değildir. Peacock ve ark. serum 25(OH) vitamin D konsantrasyonunun 10 ile 20 ng/ml arasında olmasını 'D vitamini yetersizliği' olarak tanımlamışlardır.⁸ Bununla birlikte birçok çalışmada 'D vitamini yetersizliği' tanısında biyokimyasal olarak PTH sekresyonunda artışa neden olan D hipovitaminozu düzeyi temel alınmıştır.

Literatürde serum intakt PTH sekresyonunda artışa yol açan 25 (OH) vitamin D eşik değerini araştıran çok sayıda çalışma yer almaktadır. Parfitt ve ark. serum PTH seviyesinin artmaması için gerekli 25(OH) vitamin D değerini 10 ng/ml olarak belirlemişlerdir.⁹ Ooms ve ark. ise 25(OH) vitamin D konsantrasyonu 12 ng/ml'nin altında olması durumunda sekonder hiperparatiroidizmin geliştiği

ve kemik mineral yoğunluğunda bir azalma olduğu tespit etmişlerdir.¹⁰ Diğer bazı çalışmalarda ise bu limit 15, 20 ve hatta 38 ng/ml'ye kadar yükselmiştir.¹¹⁻¹³ Bu çalışmada hasta sayısının yetersiz olduğu göz önüne alınarak PTH seviyesinde artışa neden olacak 25(OH) vitamin D konsantrasyonun saptanması hedeflenmemiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda benzer eşik değerleri kullanıldığı göz önüne alınarak 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalar çalışmaya alınmış, 25(OH) vitamin D düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olması ise 'D vitamini eksikliği' olarak kabul edilmiştir.^{6,10,14-16}

Bu çalışmada beklenenin aksine D vitamini yetersizliği saptananların %53.8'inde ve D vitamini eksikliği olanların %44.4'ünde olmak üzere hastaların sadece %46.6'sında sekonder hiperparatiroidizm tespit edildi. Bu sonuç hem genç hem yaşlı bireylerde D hipovitaminozu varlığında PTH yanıtınsızlığını ortaya koyan bazı çalışmalarla uyumlu bulundu.^{4,6,16,17} Serhan ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ikinci basamak sağlık kurumlarına başvuran bir toplumda D hipovitaminozu prevalansı %58 olarak belirlenmiş, bu hastaların yalnızca %30'unda sekonder hiperparatiroidizm geliştiği bildirilmişti.⁴ Sahota ve ark. ise D hipovitaminozu saptanan postmenopozal kadınların %67'sinde kör PTH yanıtı olduğunu öne sürmüştü.⁶ Yine ülkemizdeki yapılmış olan bir başka çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde 41 kadının %56.1'inde PTH'nın normal değerlerin üzerine çıkmış olduğu gösterilmişti.¹⁸

Bizim hastalarımızın bazılarında da ortaya konduğu üzere 25(OH) vitamin D düzeyi düşük olan hastaların bir kısmında görülen bozulmuş PTH yanıtının nedeni henüz tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Sahota ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da PTH seviyeleri yüksek olanlarla normal olan hastaların yaşlarının arasında fark saptanmaması PTH yanıtınsızlığını basitçe yalnızca yaşlanmaya bağlamasının doğru olmadığını düşündürmektedir.⁶ Paratiroid bezlerinin reseptörler düzeyinde fonksiyon bozukluğu potansiyel bir neden olabilir.¹⁹ Bunun yanı sıra PTH sentezine ve hücreyel yanıtına aracılık eden enzimlerin magnezyuma yüksek oranda bağımlı olduğu göz önü-

ne alındığında intrasellüler magnezyum azlığı da bu tabloya yol açıyor olabilir.²⁰

Hastaların yaş aralığının geniş olması ve farklı yaş gruplarında D vitamini ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması için hasta sayısının yetersiz olması bu çalışmanın olumsuz yönleridir. Ayrıca, bu çalışmada sadece 25(OH) vitamin D düzeyi düşük

olan hastalarda biyokimyasal olarak PTH yanıtını belirlemek amaçlandığı için PTH yanıtızlığının nedenlerini açığa çıkarmaya yönelik inceleme yapılmamıştır. Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri düşük olarak saptanan hastalarda bu durumun nedenlerini ortaya koyacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- İkbal Karadavut K, Çakıcı A. Türk kadınlarında vitamin D eksikliği. Osteoporoz Dünyasından 2003;9:74-9.
- Gökçe Kutsal Y. Osteomalazi. Eryavuz Sarıdoğan M, editörler. Osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzu. 1. baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2005. p.157-63.
- Parfitt AM, Podenphant J, Villanueva AR, Frame B. Metabolic bone disease with and without osteomalacia after intestinal bypass surgery: a bone histomorphometric study. Bone 1985;6:211-20.
- Serhan E, Newton P, Ali HA, Walford S, Singh BM. Prevalence of hypovitaminosis D in Indo-Asian patients attending a rheumatology clinic. Bone 1999;5:609-11.
- Rao DS. Perspective on assessment of vitamin D nutrition. J Clin Densitom 1999;2:457-64.
- Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. Bone 2004; 35:312-9.
- Outila TA, Karkkainen MUM, Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D status effects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm mineral density. Am J Clin Nutr 2001;74:206-10.
- Peacock M, Selby PL, Francis RM, Brown WB, Hordon L. Vitamin D deficiency, insufficiency and intoxication. What do they mean. In: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, Herrath DV, eds. Vitamin D. Berlin: Walter de Gruyter;1985. p.569-70.
- Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in elderly. Am J Clin Nutr 1982; 36:1014-31.
- Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJF, Poop-Snijders C, Bezemer PD, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res 1995;10:1177-84.
- Thomas MK, Lloyd Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Eng J Med 1998;338:777-83.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351:805-6.
- Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. N Eng J Med 1989;321:1777-83.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hereberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporosis Int 1997;7: 439-43.
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA 1999;281:1505-11.
- Bettica, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato P. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in Northern Italy for initial screening. Osteoporosis Int 1999;9:226-9.
- Aguado P, del Campo MT, Garces MV, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijon-Banos J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. Osteoporosis Int 2000; 11:739-44.
- Kaya T, Ulutaş Ö, Çelebiler Çavuşoğlu A, Aslanca D, Karatepe AG, Günaydın R, ve ark. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda serum 25(OH)Vitamin D düzeyi ve hiperparatiroidi. Romatizma 2007;22:20-3.
- Zajac JD. Regulation of parathyroid function. Bone 2000;27:7S.
- Connolly TM, Bross TE, Majerus PW. Isolation of a phosphonesterase from human platelets that specifically hydrolyses 5-phosphate. J Biol Chem 1985;260:7868-74.

375