

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE  
PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Emine DEMİRBAŞ BİNNETOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

2009

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE  
PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Emine DEMİRBAŞ BİNNETOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:  
Prof. Dr. Ahmet YILMAZ  
İç Hastalıkları A.D. Başkanı:  
Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

Araştırma Türü: Klinik  
Ön onay tarihi: 22.05.2007  
Proje no: 2007/41, İAEK: 7/7  
Onay tarihi: 6.02.2009

2009

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve bilgisini esirgemeyen, başta anabilim dalı başkanımız ve aynı zamanda tez hocam Prof. Dr. Ahmet YILMAZ'a ve değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. İtir YEĞENAĞA, Prof. Dr. Berrin Ç. ARSLAN, Prof. Dr. Saadettin HÜLAGÜ, Prof..Dr. Ömer ŞENTÜRK, Doç. Dr. Betül KALENDER, Doç. Dr. Zeynep CANTÜRK, Doç. Dr. Ayşe CEFLE, Doç. Dr. İlhan TARKUN, Doç. Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Doç. Dr. Kazım UYGUN, Yard. Doç. Dr. Altay ÇELEBİ'ye Yard. Doç. Dr. Erkan DERVİŞOĞLU'na,

İç Hastalıkları Anabilim Dalında Yan Dal Araştırma Görevlisi olarak çalışan uzmanlarımıza,İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, hemşire ve personeline,

Bilgi ve yardımlarını ben dahil bütün asistanlardan esirgemeyen,tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli büyüğüm Dr.Erkan ŞENGÜL'e,

Başı dertte herkesin ilk aklına gelen,herkesin çok sevdiği, yardımsever büyüğümüz Dr.Ayten YAZICI'ya

Her zaman yanımda olan anneme,kardeşlerim Cafer,Dilek,Nursema ve Nuray'a,

Hayatı benimle paylaşan, mutluluk kaynaklarım sevgili eşime ve oğluma,

Bugünlere gelmemim tek nedeni olan ve benimle gurur duyduğuna emin olduğum babama sonsuz teşekkürler.

Dr. Emine DEMİRBAŞ BİNNETOĞLU

Kocaeli-2009

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
Simgeler ve kısaltmalar	1
Şekiller	3
Tablolar	4
<b>1. AMAÇ VE KAPSAM</b>	5
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	6
2.1. Kronik böbrek hastalığı	6
2.2. Proteinüri	7
2.3. D vitamini sentezi ve metabolizması	8
2.3.1. D vitaminin etkileri	10
2.4. Kronik böbrek hastalığında D vitamini eksikliği	12
2.4.1. Kronik böbrek hastalığında D vitamini eksikliğini etkileri	13
2.5. Kronik böbrek hastalığında kullanılan D vitamini bileşikleri	15
2.6. Kronik böbrek hastalığında D vitamini ve proteinüri	16
2.7. Kronik böbrek hastalığında D vitamini, glukoz metabolizması ve insülin direnci	17
2.8. Kronik böbrek hastalığı ve enflamasyon	18
2.8.1. Kronik böbrek hastalığı, D vitamini ve enflamasyon	19
2.9. Kronik böbrek hastalığında D vitamini, renin anjiyotensin sistemi ve kan basıncı	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	20
3.1. Hastalar	20
3.2. Laboratuvar ve klinik incelemeleri	20
3.3. İstatistiksel Analiz	22
<b>4. BULGULAR</b>	23
<b>5. TARTIŞMA</b>	28
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	34
<b>7. ÖZET</b>	35
<b>8. ABSTRACT</b>	36
<b>9. KAYNAKLAR</b>	37

## SİMGE VE KISALTMALAR

ATII : Anjiotensin II Tip 2 Reseptörü

ACE: Angiotensin Dönüştürücü Enzim

ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

bmp-2: kemik gelişim ve değişim proteini-2

BUN: Kan üre azotu

cbfa1: öz bağlayıcı faktör -1

CRP: C-reaktif Protein

DBP: D vitamini bağlayan protein

GFR : Glomerül Filtrasyon hızı

HGF : karaciğer büyüme faktörü

HOMA-IR: İnsülin ditencini ölçüm modeli

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografi

HbA1c:Hemoglobin A1c

IRS : İnsülin Reseptör Substratı

İK:İdrar kreatinini

İV :İdrar volumü

IL-6: İnterlökin-6

IL-2:İnterlökin -2

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

MDRD: Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

mRNA: Messenger Ribonükleik Asit

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NKF/DOQI: Ulusal Böbrek Vakfı Dializ Hastaları Sonuç ve Kalite Girişimi

NF- $\kappa$ B: Nükleer Faktör Kappa-B

PTH : Paratiroid Hormon

PTH-rP : Paratiroid hormonla ilgili peptid

PI 3-K: Fosfatidil inozitol 3-kinaz

RAAS: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

REİN : Ramiprilin Nefropatideki Etkinliği

RANTES: Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted

RNA: Rbbonükleik asit

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SK: Serum Kreatinini

TGF- $\beta$  : Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta

TNF- $\alpha$  :Tümör nekroze edici faktör

UV-B: Ultraviyole B

VDR: Vitamin D reseptör

VKİ : Vücut Kitle indeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Şekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa no</u>
1	D vitamini metabolizması	10
2	D vitamininin kalsiyum, fosfor ve kemik dengesi üzerindeki etkileri dışında potansiyel pleiotropik etkileri	12

## TABLÖLAR DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa no</u>
1	Kronik böbrek hastalığının evreleri	7
2	Kronik böbrek hastalığında 1,25(OH)2D3 eksikliğinin nedenleri	13
3	KBH tedavisinde kullanılan D vitamini bileşikleri	16
4	Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları , sistolik ve diastolik kan basıncı ortalama ve standart sapma değerleri	23
5	1,25(OH)2D3 düzeyi ile laboratuvar bulguları ve kan basıncı arasındaki ilişki	25
6	25(OH)D3 düzeyi ile laboratuvar bulguları ve kan basıncı arasındaki ilişki	26



## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Kronik böbrek hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar da kronik böbrek hastalığı olan hastaların sayısının arttığı ortaya konmuştur. Amerika'da 7.6 milyonu evre 3 kronik böbrek hastalığı olmak üzere 20 milyona yakın insanda kronik böbrek hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Erişkinlerde kronik böbrek hastalığına yol açan en sık nedenler diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit olarak saptanmıştır. Ayrıca proteinürinin, insülin direncinin, inflamasyonun ve hipertansiyonun kronik böbrek hastalığının ilerlemesine; kalp damar hastalıklarının artışına yol açan risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Proteinürideki azalmanın nedenden bağımsız olarak glomerül filtrasyon hızındaki ilerleyici düşüşü yavaşlatmada ve son dönem böbrek yetmezliği riskini azaltmada faydalı olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalarda D vitamini ile bu faktörler arasında bir ilişkinin olduğu ileri sürülmektedir.

Proteinüri, sadece kronik böbrek hastalığını gösteren önemli bulgulardan biri değil, aynı zamanda kronik böbrek hastalığının ilerleyişini, kalp-damar hastalıkları ve mortaliteyi de etkileyen bir belirteçtir. Bu nedenle proteinüriyi azaltacak yaklaşımlar önem kazanmıştır.

Kan basıncını kontrol etmek için kullanılan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri, proteinüriyi azaltmak; kalp-damar ve böbrek hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan standart ilaçlardır. Ancak, ne ACE inhibitörleri ne de ARB'leri kronik böbrek hastalığını ortadan kaldırabilmekte veya proteinüriyi normal düzeylere düşürebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, D vitamininin kalsiyum fosfor metabolizmasındaki iyi bilinen etkileri yanında çeşitli mekanizmalar ile idrarla protein atılımını, insülin duyarlılığını, inflamasyonu ve kan basıncını etkilediği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmanın amacı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda 1,25(OH)D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri ile proteinüri, insülin, HOMA, CRP, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı (KBH) önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar da KBH olan hastaların sayısının arttığı ortaya konmuştur. Amerika'da 7.6 milyonunu evre 3 KBH (glomerül filtrasyon hızı(GFR) 30-59 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olmak üzere 20 milyona yakın insanda KBH olduğu tespit edilmiştir (1). Erişkinlerde KBH'na yol açan en sık nedenler diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit olarak saptanmıştır (2,3).

KBH'nın Tanımlaması:

- 1- GFR'de azalma ile birlikte olan veya GFR'de azalma olmaksızın 3 ay veya daha uzun süreli patolojik, radyolojik veya kan ve idrar kompozisyonundaki anomaliler ile gösterilen böbreğin yapısal veya fonksiyonel anomalileri.
- 2- Böbrek hasarı ile birlikte veya böbrek hasarı olmaksızın 3 ay veya daha uzun süre ile GFR'nin 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'den düşük olması (1)

NKF/DOQI (Ulusal Böbrek Vakfı Dializ Hastaları Sonuç ve Kalite Girişimi) klavuzuna göre KBH 5 evreye ayrılmıştır (1). KBH'nın evreleri tablo 1'de sunulmuştur.

Evre 1 ve 2'de hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastaların kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri normal veya normale yakındır. Bu evrelerde asit-baz, sıvı ve elektrolit dengesi kalan nefronların fonksiyonlarındaki artış ile sürdürülür. Evre 3'te BUN ve kreatinin seviyesi artmıştır. Bu evrede hastalar genellikle asemptomatiktir. Evre 4'te GFR ileri düzeyde azalmış olup anemi, metabolik asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalemi gelişebilir. Evre 5, genellikle evre 4'teki bulguların daha fazla kötüleşmesi ile karakterizedir. Bu evrede renal replasman tedavisinin başlanması gerekmektedir (4).

KBH'nın kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olması; kardiyovasküler mortalitenin bu hastalarda D vitamini eksikliği ve PTH yüksekliği ile ilişkili olması; D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizmin KBH'nın erken evrelerinde başlaması nedeniyle erken tanı ve KBH'nın ilerleyişini yavaşlatacak yaklaşımlar önem kazanmıştır (5,6, 7, 8, 9).

Kronik böbrek hastalığının başlamasına ve ilerlemesine etki eden yaş, cinsiyet, ırk, genetik gibi değiştirilemeyen faktörlerin yanında hipertansiyon, proteinüri ve hiperglisemi, hiperlipidemi, obezite, ürik asit gibi değiştirilebilir metabolik risk faktörleri de vardır (1).

**Tablo 1: Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri (1)**

Evre	GFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	Tanımlama
1	Normal ya da artmış GFR ≥90	Mikroalbüminüri, proteinüri, hematüri ya da histolojik değişiklikler gibi böbrek hasarını gösteren bulguların varlığı
2	60-89	GFR'de hafif düzeyde azalma
3	30-59	GFR'de orta düzeyde azalma
4	15-29	GFR'de ciddi düzeyde azalma
5	< 15	Yaşamın devamı için transplantasyon ya da diyaliz gibi renal replasman tedavi gereksinimi

## 2.2. PROTEİNÜRİ

Sağlıklı bireylerde idrarla 80±24 mg/gün düzeyinde total protein atılımı normal olarak kabul edilmektedir. İdrarla protein atılımının sürekli olarak artmış olması böbrek hasarının bir belirticidir (10). Glomerül hastalığı olan ya da olmayan diyabetik veya nondiyabetik hastalarda yapılan geniş katımlı

çalışmalarda, proteinüri düzeyi arttıkça KBH'nın ilerleyişinin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. KBH olan hastalarda proteinürinin artması hastalığın ilerleyişinin bir belirtisidir. GFR'de azalma genellikle daha sonra ortaya çıkmaktadır. Proteinüri tek başına GFR'deki azalmayı gösteren en güçlü belirteçtir (1).

Proteinüri düzeyini azaltan tedaviler GFR'deki azalmayı yavaşlatmaktadır.(1) KBH ilerlemesi ve proteinüri ile ilgili detaylı değerlendirmeler “Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği” (MDRD) ve “Ramiprilin Nefropatideki Etkinliği” (REIN) çalışmalarında yapılmıştır. Bu çalışmalarda proteinürideki 1 gr'lık azalmanın GFR'deki azalmayı yılda yaklaşık 1-2 ml/dk azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, proteinüride 1 gr/gün düzeyinde bir azalmanın GFR'deki düşüşü ve böylece son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyişi geciktirebileceğini göstermektedir. (11).

Kan basıncı kontrolü, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri), anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımının proteinüriyi azalttığı kesin kanıtlara dayanmaktadır. Bunun dışında tuz alımının kısıtlanması, diüretik tedavinin kısıtlanması, sıvı alımının kısıtlanması, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri tedavisi, kan lipidlerinin kontrolü, aldesteron antagonistleri ile tedavi, beta bloker tedavisi, sigaranın bırakılması, obezitenin azaltılması, ciddi aneminin düzeltilmesi, artmış ürik asit düzeyinin kontrolünün proteinüriyi azaltmaya yardımcı faktörler olduğu belirtilmiştir (1).

### **2.3. D VİTAMİNİ SENTEZİ VE METABOLİZMASI**

D vitamininin sağlıklı iskelet sistemi için gerekli olduğu 100 yıl önce keşfedilmiş olup aktif D vitamininin hormonal formu yaklaşık olarak 30 yıldan beri bilinmektedir. 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ya da kalsitriol) karaciğer ve böbrekte oluşan enzimatik süreçlerden sonra kalsiyum fosfor dengesini sağlamaktadır (12).

D vitamini sentezinde; 7-dehidrosikolesterolün 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole B (UV-B) ışığına maruz kalması ve provitamin 9, 10

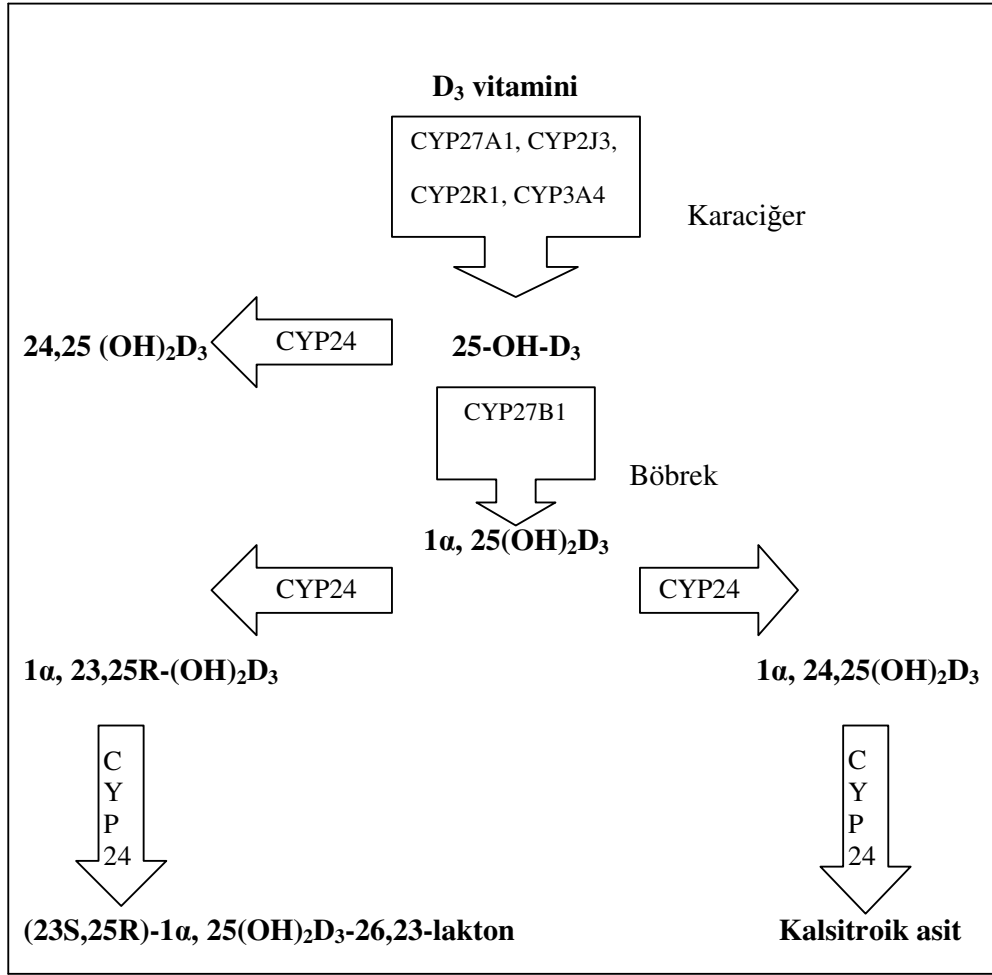
arasındaki bağıın açılması ile previtamin D<sub>3</sub> meydana gelmektedir (13). D vitamini plazmada özgün bir protein olan D vitamini bağlayan protein (DBP) ile depolanmak üzere dokulara ya da etkinleşmenin ilk adımı için karaciğere taşınır. D vitamini aynı zamanda diyetle de alınmaktadır (12). D<sub>3</sub> vitamin etkinleşmesinde ilk adım karaciğerde oluşan 25-hidroksilasyon işlemidir. Hem D<sub>2</sub> vitamini hem de D<sub>3</sub> vitamininin karaciğerdeki hidroksilasyonunun mitokondrial bir enzim olan CYP27A1 ve birçok mikrozomal sitokrom P450 enzimleri (CYP21, CYP3A4, CYP2J3 gibi) ile gerçekleştiği gösterilmiştir (14).

25 hidroksilasyonun ürünü olan 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub> ya da kalsifidiol ) dolaşımdaki asıl D vitamini formudur ve insan plazmasındaki düzeyi 10-80ng/ml (25-200nmol/l)'dir (15).

KDOQI'e göre 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin;

- 10 ng/ml'den (< 25 nmol/l) düşük olması D vitamini eksikliği,
- 10-40 ng/ml (25-100 nmol/l) olması D vitamini yetersizliği,
- 40-80 ng/ml (100-200 nmol/l) olması D vitamini yeterliliği,
- 100ng/ml'den (> 200nmol/l) yüksek olması D vitamini toksisitesi olarak tanımlanmıştır (12).

25(OH)D<sub>3</sub>'ün plazma yarı ömrünün uzun olması, DBP'e olan yüksek ilgisinden kaynaklanmaktadır (16). D vitamini etkinleşmesinin ikinci adımı 1 α hidroksilasyon işlemidir ve böbrekte meydana gelmektedir. Böylece dolaşımdaki 25(OH)D<sub>3</sub>, aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşmektedir (17). Hem 25(OH)D<sub>3</sub> hem de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 24 hidroksilaz (CYP24A1) enzimi ile 24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 1α-24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inaktive edilirler (18,19). D vitamini metabolizmasında oluşan kalsitroik asit, suda eriyebilen bir son üründür (12). D vitamini metabolizması şekil 1'de sunulmuştur. (12).

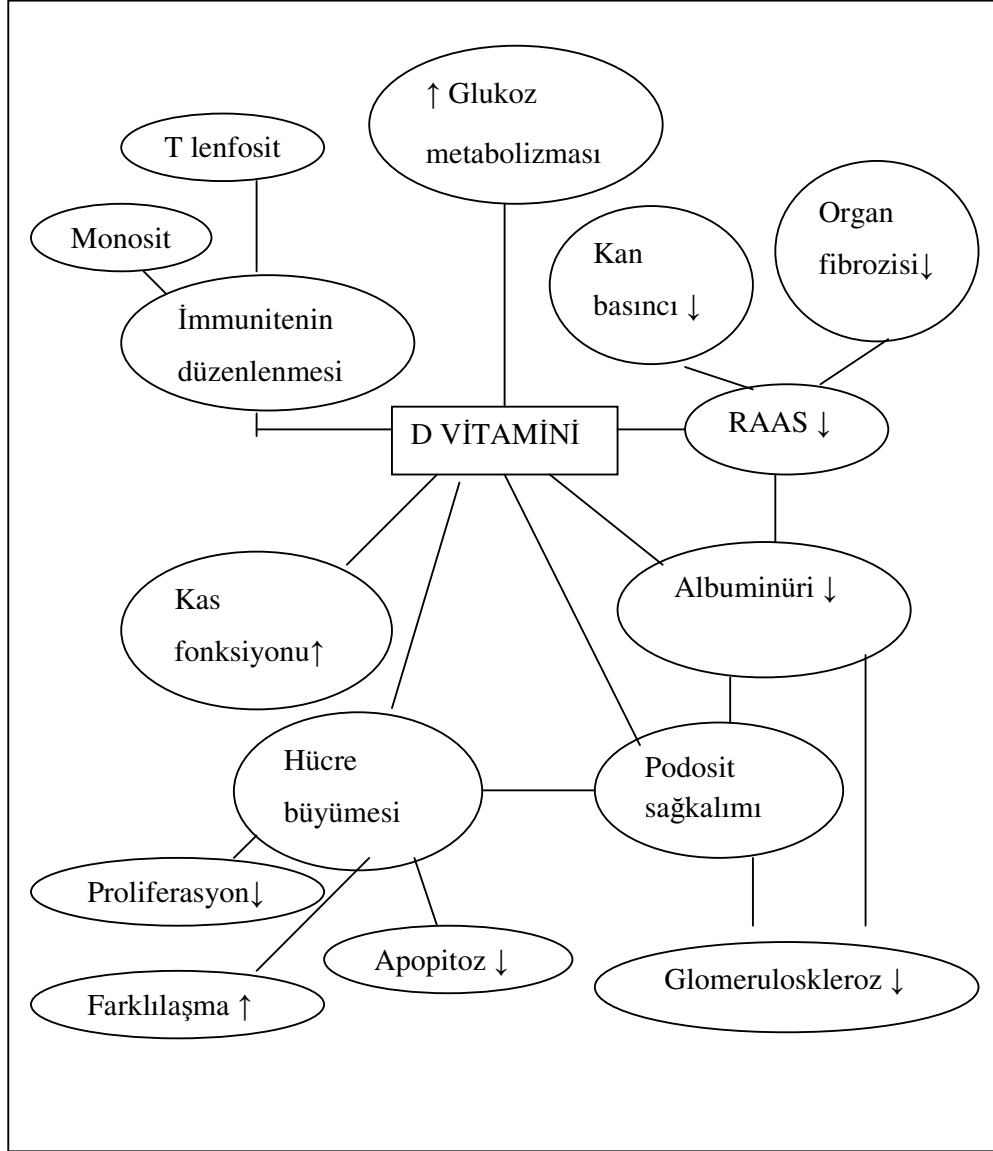


Şekil 1. D vitamini metabolizması (12)

### 2.3.1. D VİTAMİNİNİN ETKİLERİ

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün bilinen en temel işlevi kanda kalsiyum ve fosfor seviyelerini düzenlemektir. D<sub>3</sub> vitamini ile ilişkili hastalıklar ise raşitizm, osteomalazi, hiperparatiroidizm ve osteoporozdur (17, 20). Bununla birlikte, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün kemik iliği, immun sistem, deri, prostat epiteli ve incebarsak gibi çeşitli hücre tiplerinde farklılaşmayı uyardığı ve hücre çoğalmasını baskılayıcı etki gösterdiği ortaya konmuştur. D vitamininin bu etkilerinin psöriazis, çeşitli kanser tipleri, multipl skleroz, diyabet, kan basıncının düzenlenmesi ve kas güçsüzlüğünde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (12). D vitamini uygulamasının, kalp damar sisteminde de olmak üzere, farklı fizyolojik etkilerinin

olduğu ortaya konmuştur. PTH düzeyi yüksek olan diyaliz hastalarında kullanılan kalsitriolün, kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği, miyokard hipertrofisini geriletlediği ve QT dispersiyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (21,22). Ayrıca, kalsitriolün mineral metabolizmasındaki etkilerinden bağımsız olarak renin yapımını düzenlediği; vitamin D reseptörü (VDR) olmayan deneklerde renin ve anjiotensin II yapımının 7 kat daha fazla olduğu; sonuçta sıvı alımında artış, hipertansiyon ve kalpte hipertrofi gelişimine yol açtığı saptanmıştır (23). D vitamininin böbrek fonksiyonlarını da koruduğu gösterilmiştir. Kalsitriolün, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β) yapımını baskılayarak ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) yapımını artırarak böbrekte interstisyel fibrozis gelişimini önlediği gösterilmiştir (24). Ayrıca, prediyaliz hastalarda parikalsitol kullanımının proteinüriyi anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (25). D vitamininin kalsiyum, fosfor ve kemik dengesi üzerindeki etkileri dışında potansiyel pleiotropik etkileri şekil 2’de sunulmuştur (26)



Şekil 2.D vitamininin kalsiyum, fosfor ve kemik dengesi üzerindeki etkileri dışında potansiyel pleiotropik etkileri (26)

## 2.4.KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

KBH olan hastaların önemli bir kısmında hem 25(OH)D<sub>3</sub> hem de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliği gelişmektedir. Diyalize girmeyen KBH hastalarının % 86'da ve hemodiyaliz hastalarının % 93'de D vitamini eksikliği saptanmıştır (27). Bu hasta grubunda 25(OH)D<sub>3</sub> eksikliğinin nedeni tam olarak bilinmemektedir.



Ancak, nefrotik düzeyde proteinüri, idrarla vitamin D bağlayan protein kaybı 25(OH)D<sub>3</sub> eksikliğine katkıda bulunan faktörler olabilir (28). Diğer olası nedenler yetersiz beslenme ve malnütrisyonudur (29). Fonksiyon gören böbrek kitlesinin kaybı, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliğine yol açmaktadır. Ayrıca, hiperfosfatemi, hiperürisemi, metabolik asidoz ve diğer üremik toksinler 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimini fonksiyonel olarak baskılamaktadır (30,31). Fosfor birikimi ve hipokalsemi ile birlikte 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliği sekonder hiperparatiroidizme yol açmaktadır (32). KBH'da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliğinin nedenleri tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2: KBH'da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Eksikliğinin Nedenleri (33)**

<p><b>1. 1<math>\alpha</math> hidroksilaz aktivitesinin azalması</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Böbrek kitlesinde azalma</li></ul> <p><b>2.1 <math>\alpha</math> hidroksilazın baskılanması</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperfosfatemi</li><li>• Hiperürisemi</li><li>• Metabolik asidoz</li><li>• Diğer üremik toksinler (ksantin, hipoksantin)</li><li>• Temel fibroblast büyüme faktör 23 fazlalığı</li></ul> <p><b>3. Azalmış 25OH D3 düzeyi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nutrisyonel D vitamini eksikliği (azalmış güneş ışığı, yetersiz alım, yaş, siyah ırk,co-morbid hastalıklar)</li><li>• Proteinüriden dolayı renal 25(OH)vit D kaybı</li><li>• Üremi nedeniyle ciltte 7 dehidrokolesterol fotoizomerizasyonunun azalması</li></ul> <p><b>4. Böbrek megalin düzeyinin azalması</b></p> <p><b>5.Böbrek kubulin düzeyinin azalması</b></p>
---

## 2.4.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN ETKİLERİ

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, paratiroid bezde prepromesenger ribonükleik asit (RNA) transkripsiyonunu düzenlemektedir. KBH olan hastalarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliği paratiroid aksta bozulmaya ve PTH sekresyonunda artışa neden olmaktadır. PTH, kemik yıkımını uyarmakta; kemikten kalsiyum salınımını artırmakta ve sonuçta yüksek döngülü kemik hastalığına yol açmaktadır. PTH salınımındaki uzun süreli artışlar aynı zamanda sol ventrikül kitlesinde artışa ve koroner arter hastalığını da içeren çeşitli kalp damar hastalıklarına neden olmaktadır (34,35). Veriler, D vitamini eksikliğinin, vitamin D reseptörünün (VDR) etkinleşmesinde azalma nedeniyle bu komplikasyonların gelişiminde direkt rol oynayabileceğini göstermektedir (32).

D vitamini, VDR ile etkileşim yoluyla çeşitli etkilere aracılık etmektedir. D vitamini ile VDR'nün uyarılması, bu hastalarda ölümlerin çoğundan sorumlu olan kalp damar hastalıklarından korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. VDR'nün etkinleşmesi ateroskleroz patogenezinde kritik bir süreç olan inflamasyonun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır (36). Aterosklerotik süreç, T helper tip 1 hücreleri, interlökin (IL)-1B, IL-6 ve tümör nekroze edici faktör (TNF) ile kolaylaştırılmakta ve bu faktörler ile lezyon alanına monosit birikimi artmaktadır. Bu faktörlerin etkileri, IL-4 ile dengelenmektedir. Bu daha fazla makrofaj uyarılmasını baskılamaktadır (37). VDR'nün uyarılmasının IL-4 ve IL-10 yapımını uyardığı bilinmektedir (38). D vitamini eksikliğine ikincil olarak VDR etkinliğinde azalma bu koruyucu mekanizmaları azaltabilir ve bu hastaları ateroskleroz gelişimine daha duyarlı hale getirebilir (32).

KBH olan hastalar medial kalsifikasyon gibi çeşitli damar hastalıklarına da yatkındırlar. Çalışmalar, D vitamininin damar kalsifikasyonu sürecinde hem kolaylaştırıcı hem de azaltıcı olarak ilişkilendirse de, D vitamininin hiperfosfatemik ve hiperkalsemik etkileri nedeniyle mineral birikimine yol açtığı düşünülmektedir. Damar düz kas hücrelerinin, kemik hücrelerinin fenotipik

özelliklerini kazanmasına odaklanan teoriler yanında, yüksek kalsiyum ve fosfor düzeylerine maruziyetin damar düz kas hücre kültürlerinde mineralizasyonu uyarabileceği gösterilmiştir (39,40).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ün genellikle kalsifikasyonu baskılayıcı olarak etki eden PTH ilişkili peptid (PTH-rP) baskılanması yolu ile damar kalsifikasyonunu uyarabileceği ileri sürülmüştür (41). Bu çalışmada, kalsitriolün düz kas hücrelerinde doz bağımlı olarak PTH-rP yapımını azaltırken, kalsiyum ve alkalen fosfataz düzeyini artırdığı gösterilmiştir.

Bu verilerin yanında, damar düz kas hücrelerinde VDR aktivasyonunun damar kalsifikasyonu gelişimini azalttığı ileri sürülmektedir (32). KBH'da üremik ortam ve hiperfosfateminin kalsifikasyonu kolaylaştıran core binding factor  $\alpha 1$  (cbfa1) ve bone morphogenic protein-2 (bmp-2) gibi transkripsiyon faktörlerinin artışında anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir (42,43). Bu faktörlerden cbfa1, tip 1 kollajen sentezini artırmakta ve düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere dönüşümünü sağlamaktadır; bmp-2'nin ise, medial arteriyel kalsifikasyon gelişimine yol açan bir uyarı yolunu etkilediği gösterilmiştir (44,45). Kalsitriolün, cbfa1'i yapımını baskılayarak ve bmp-2 üretimini azaltarak kalsifikasyonu önlediği tespit edilmiştir (46,47). Ayrıca, kalsitriolün tip 1 kollajen üretimini azalttığı gösterilmiştir (48). Kalsitriol ile tedaviden sonra osteopontin ve matriks gla protein gibi kalsifikasyonu baskılayıcı faktörlerin de arttığı saptanmıştır (49).

Damar kalsifikasyonu ve aterosklerozdaki bu etkileri yanında, VDR'nün etkinleşmesinin endotelin reseptörünü baskılayarak kalpte hipertrofi ve yeniden şekillenmeyi hafiflettiği ileri sürülmektedir (50).

#### **2.4.5.KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KULLANILAN D VİTAMİNİ BİLEŞİKLERİ**

VDR'e yüksek ilgi ile bağlanma 1. ve 25. pozisyonda hidroksillenmeyi gerektirmektedir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (kalsitriol), 19-nor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  (parikalsitol) ve 22-oksakalsitriol (maksikalsitol) VDR'ne yüksek ilgi göstermektedir. Kalsitriol ve

parikalsitolün VDR'ne ilgileri benzerdir; maksikalsitol ise kalsitriolden 8 kat daha az ilgi göstermektedir (51). Maksikalsitol, DBP'ne 400 kat daha az ilgi gösterdiği için yarılanma ömrü daha kısadır (33). Parikalsitolün, kalsemik ve fosfatematik etkileri kalsitriol ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (52).

Ergokalsiferol, kolekalsiferol, kalsifidiol ve dokserkalsiferol VDR'ne yüksek ilgi göstermeyen bileşiklerdir (33). Bu bileşiklerin aktiflenmesi için karaciğer ve/veya böbrekte 25. ve 1. pozisyonda hidroksilasyonu gerekmektedir. KBH tedavisinde kullanılan D vitamini bileşikleri Tablo 3'de sunulmuştur (33).

**Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Kullanılan D Vitamini Bileşikleri (33)**

---

<b>VDR'e Yüksek İlgisi Olan Aktif Bileşikler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Kalsitriol)</li><li>• 19-nor-1,25-dihidroksi vitamin D<sub>2</sub> (Parikalsitol)</li><li>• 22-oksakalsitriol (Maksikalsitol)</li></ul>
<b>VDR'e Düşük İlgisi Olan Bileşikler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin D<sub>2</sub> (Ergokalsiferol): Karaciğer ve böbrekte aktivasyon gerektirir</li><li>• Vitamin D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol): Karaciğer ve böbrekte aktivasyon gerektirir</li><li>• 25(OH)D<sub>3</sub> (Kalsifidiol): Böbrekte aktivasyon gerektirir</li><li>• 1<math>\alpha</math>-(OH)D<sub>2</sub> (Dokserkalsiferol): Karaciğerde aktivasyon gerektirir</li><li>• 1<math>\alpha</math>-(OH)D<sub>3</sub> (Alfakalsidol): Karaciğerde aktivasyon gerektirir</li></ul>

---

#### **2.4.6.KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ VE PROTEİNÜRİ**

D vitamininin proteinüriyi azaltıcı etkisinin farklı mekanizmalar ile oluşabileceği ileri sürülmektedir. İlk olarak, D vitamininin renin transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (53). Ratlardaki D vitamini tedavisi

ile dolaşımdaki renin ve anjiotensin II düzeylerinin baskılandığı; insanlarda düşük D vitamini düzeylerinin kan basıncı artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54,55,56,57). Renin anjiotensin sisteminin aktivasyonunun hem hemodinamik hem de nonhemodinamik mekanizmalar ile proteinüriye yol açabileceği bilinmektedir (58). İkinci olarak, D vitamininin pankreas beta hücre fonksiyonunu düzelttiği ve periferik insülin duyarlılığını arttırmasıdır (59,60). İnsülin direnci ve diyabet proteinüri için risk faktörleridir (61,62). Üçüncü olarak, D vitamininin hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozis gelişiminde direkt etkileri vardır (63,64). D vitamini eksikliği olan ratlarda, D vitamini ile tedavinin podosit apoptozisini azalttığı; glomeruloskleroza önlediği ve albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (65,66). Sonuç olarak, D vitamini yetersizliği renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, kan basıncı artışı ve glukoz metabolizmasındaki bozulmaya yol açarak ve direkt hücresel etkileriyle podosit kaybı ve glomeruloskleroza katkıda bulunarak idrarla protein kaybına neden olabilmektedir (67).

## **2.7.KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ VE GLUKOZ METABOLİZMASI VE İNSÜLİN DİRENCİ**

KBH'da glukoz metabolizması sıklıkla bozulmuştur (68). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda insülin duyarlılığındaki anormallikler (insülin direnci) en belirgin bozukluk olarak ortaya konmuştur. SDBY, iskelet kasında insülin aracılı glukoz alımında azalma ile karakterizedir (69). İnsülin salınımdaki artışlar ile bu direnç aşılmaya çalışılsa da, bu hastalarda insülin salınımı da genellikle bozulmuştur (70, 71). İnsülin direncinin (yüksek açlık insülini, HbA1c, ve HOMA-insülin direnç skoru) KBH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72). Bu hastalarda insülin direnci ve hiperglisemi, endotel fonksiyon bozukluğu, RAAS aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinde artış, hiperlipidemi ve sistemik inflamasyon nedeni ile kalp damar hastalıkları ve mortalite artışına neden olmaktadır (68).

Çalışmalardan elde edilen veriler, insülin salınımı ve duyarlılığında D vitamininin faydalı etkileri olduğunu göstermektedir. D vitamini eksikliği olan ratlara kolekalsiferol verilmesi ile pankreastan insülin salınımının arttığı bulunmuştur. Bu etkinin hücre içi kalsiyum salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (73). D vitaminine bağlı immun sistemin düzenlenmesinin de uzun süreli beta hücre fonksiyonlarının korunmasında ve tip 1 diabetes gelişiminin önlenmesinde ilave bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür. Ayrıca, D vitamininin hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz üzerindeki etkileri ile beta hücre fonksiyonlarını koruduğu ileri sürülmektedir (74). D vitamininin insülin reseptörleri üzerindeki etkileri ile de insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Kalsitriolün insülin reseptör yapımını ve glukoz için insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (75).

İnsan çalışmalarında, D vitamini eksikliğinin bozulmuş glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin glukoz toleransı, insülin duyarlılığı, beta hücre fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76,77). D vitamininin anjiyotensin II Tip 2 Reseptörünün (ATII) üzerindeki etkileri ile insülin direncine yol açtığı ileri sürülmektedir. Mekanizma tam olarak gösterilmemekle birlikte, ATII insülin reseptörü, insülin reseptör substratı (IRS) ve fosfatidil inozitol 3-kinaz (PI 3-K) aracılığı ile etkili olduğu ileri sürülmektedir (78).

## **2.8.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE İNFLAMASYON**

KBH olan hastalarda diyabet ve hipertansiyon gibi klasik risk faktörleri sık olmakla birlikte, bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların riskindeki artış tamamen bu faktörlere atfedilmemektedir. İleriye dönük çalışmalarda, CRP, apolipoprotein B, plazma fibrinojen ve homosistein düzeylerinin KBH olan hastalarda arttığı (79,80,81); CRP düzeyindeki artışın tüm total ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82,83)

## **2.8.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI, D VİTAMİNİ VE İNFLAMASYON**

KBH olan hastalarda, altta yatan mekanizma tam olarak ortaya konmamış olsa da, D vitamini ve inflamasyon arasında bir ilişkinin olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu hastalarda, idrar monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) düzeyi ve makrofaj infiltrasyonunun serum 1,25(OH)2D3 seviyesi ile ters ilişkili olduğu; serum D vitamini düzeylerinde 10 ünite artışın daha düşük böbrek inflamasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Hayvan çalışmalarında obstrüktif nefropati modellerinde parikalsitol kullanımının böbreklerde VDR aracılığı ile nükleer faktör kappa-beta (NF- $\kappa$ B) etkisini önleyerek böbreklerde inflamatuvar hücre birikimi ve RANTES yapımını azalttığı ortaya konmuştur (85).

## **2.9.KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ, RENİN ANJİOTENSİN SİSTEMİ VE KAN BASINCI**

Son 20 yılda yapılan klinik çalışmalarda, plazma 1,25(OH)2D3 düzeyi ile kan basıncı ve/veya plazma renin aktivitesi arasında ters bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (Rammos; 86,87,88). D3 vitamini alan primer hipertansiyonu olan olgularda kan basıncında ve sekonder hiperparatiroidizmli olgularda ise kan basıncı, renin ve ATII seviyelerinde azalmalar olduğu ortaya konmuştur (89,90,91). Hayvan çalışmalarında, vitamin D reseptörü olmayan deneklerde renin yapımı ve ATII düzeylerinin arttığı; sonuçta kan basıncı ve kardiyak hipertrofi geliştiği saptanmıştır (92).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3. 1. HASTALAR**

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde en az 3 ay süre ile evre 3-4 KBH tanısı ile takip edilen ve aşikar proteinürisi olan 40 hastada yapıldı. Hastalar çalışmaya alınırken coğrafik koşullar ve mevsimsel farklılıklar dikkate alınmadı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Evre 5 KBH,
- Çalışmaya başlarken veya çalışma öncesi takiplerinde D vitamini ya da fosfor bağlayıcı ilaç kullanılması,
- PTH düzeyinin 100 pg/ml'den düşük olması,
- Diabetes mellitus,
- İleri kalp yetersizliği,
- Malignite

varlığı olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınma ölçütlerine uygun hastalara bilgi verildi ve kabul eden hastaların yazılı izinleri alındı. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunda onaylandı.

#### **3. 2. LABORATUAR VE KLİNİK İNCELEMELER**

Çalışmaya başlamadan önceki ve çalışma sırasındaki kontrollerde yapılan biyokimyasal tetkikler, 24 saatlik idrarda total protein ve albümin düzeylerinin ölçümü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Hastalar 24 saatlik idrar toplanması hakkında bilgilendirildi.



Biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri 8 -12 saat açlık sonrası, sabah oturur pozisyonda alındı. Hastaların kan basıncı ölçümleri ERKA sphygmomanometer aleti ile en az 10 dakika oturarak dinlenme sonrasında yapıldı. 10 dakika ara ile sağ koldan ölçülen 3 kan basıncı ölçümünün ortalaması alındı. Korotkoff'un 1.sesi sistolik kan basıncı ve Korotkoff'un 5. sesi diastolik kan basıncı olarak kaydedildi.

Tüm biyokimyasal tetkikler ve idrar analizleri Abbott/Aeroset system (™) cihazında gerçekleştirildi. PTH düzeyleri immunohistokimyasal yöntemle 'Immnlite 2000 Analizörü' kullanılarak ölçüldü. Serum CRP (C-reaktif protein) değerleri Beckman Coulter Immage cihazı ile nefelometre metoduyla bakıldı. 24 saatlik idrarda total protein atılımı, protein denatüre edici madde olarak benzethonium chloridin kullanıldığı turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. 24 saatlik idrarda albümin atılımı, insan albüminine karşı poliklonal antikorların kullanıldığı turbidimetrik/immunoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{\text{İK} \times \text{İV}}{\text{SK}} \times 1440$$

İK= İdrar kreatinin düzeyi (mg/dl)

İV= İdrar volümü (ml/gün)

SK= Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)

1440= 24 saatlik sürenin dakika olarak değeri

Hastalarda insülin direncinin değerlendirilmesi aşağıda gösterilen HOMA-IR formülü ile gerçekleştirildi. HOMA-IR (Homeostasis model assesment-insulin rezistance) değerinin 2,7'den fazla olması insülin direnci olarak kabul edildi.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık kan şekeri (mmol/l)} \times \text{açlık insülin (mU/l)}}{22,5}$$

Hastaların serum albümin miktarına göre düzeltilmiş kalsiyum değerleri aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{Düzeltilmiş kalsiyum} = (4 - \text{serum albümin}) \times 0,8 + \text{serum kalsiyumu}$$

Hastaların 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ölçümleri için 8-12 saat açlık sonrası alınan kan örnekleri hemen santrifüj edilip serum örnekleri ayrılarak analizlerin yapılacağı zamana kadar -80 °C’de saklandı. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyleri ISO-DATA BIOS cihazı ile radyoimmunoassay yöntemi ile bakıldı. Referans aralığı literatürdeki değerler göz önüne alınarak 15,9-55,6 pg/ml olarak belirlendi. Hastaların 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri ise Thermo-Spectra System cihazında HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemi ile ölçüldü. 25(OH)D<sub>3</sub> için referans aralığı 25-100 mmol/l olarak belirlendi.

### **3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tüm veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz bilgisayarda SPSS 15.0 Windows versiyonu kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasında ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 4. Hastaların Demografik Özellikleri, Laboratuvar Bulguları, Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı Değerleri**

Değişken	Normal Değerleri	Ortalama ± SD
Yaş (yıl)	18-65	47.25±13.41
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	18.5-23.9	25.57±4.50
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/ml)	15.9-55.6	10.71±8.30
25(OH)D <sub>3</sub> (mmol/l)	> 25	22.91±39.49
Proteinüri (mg/gün)	<150	1486.18±1700.73
Albuminüri (mg/gün)	<30	1015.92±1262.80
Serum Albumin (gr/dl)	3.5-5.2	4.31±0.44
Kreatinin klirensi (ml/dk)	72-140	26.61±8.56
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.5-1.3	3.09±1.66
PTH (pg/ml)	15-65	262.50±159.44
Kalsiyum (mg/dl)	8.6-10.2	9.01±0.69
Fosfor (mg/dl)	2.7-4.5	4.02±1.08
Glukoz (mg/dl)	70-110	94.60±8.72
İnsulin (uU/ml)	8.9-28.4	13.70±11.40
C-peptid (ng/ml)	1.1-5	4.89±3.75
HOMA	<2.7	3.27±2.90
HbA1c (%)	<6.5	5.50±0.46
CRP (mg/dl)	0-0.8	3.26±2.89
Sedimentasyon (mm/saat)	<20	33.97±20.03
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120	145.25±18.94
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80	89.50±8.45

Çalışmaya alınan 40 hastanın (20 erkek ve 20 kadın) ortalama yaşı  $47.25 \pm 13.41$  yıl, vücut kitle indeksi (VKİ)  $25.57 \pm 4.5$   $\text{kg/m}^2$  olarak bulundu. KBH'nın nedeni 26 hastada hipertansiyon, 6 hastada polikistik böbrek hastalığı, 3 hastada kronik glomerulonefrit, 2 hastada amiloidoz, 1 hastada vezikoüreteral reflü, 1 hastada preeklampsi, 1 hastada nefrolityazis olarak saptandı. 13 hasta ACE inhibitörü, 11 hasta ARB ve 1 hasta ACE inhibitörü ve ARB olmak üzere toplam 25 hasta (% 62.5) RAAS bloke edici ilaç kullanıyordu. 15 (% 37.5) hasta ise ACE inhibitörü veya ARB almıyordu.

Hastaların ortalama  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyi  $10.71 \pm 8.24$  pg/ml olarak tespit edildi.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyi 32 hastada (% 77.5) düşük ( $< 15.9$  pg/ml), 8 hastada (% 22.5) ise normal sınırlarda ( $\geq 15.9$  pg/ml) idi. Hastaların ortalama  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyi  $22,91 \pm 18,48$  mmol/l olarak bulundu.  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyi 25 hastada (% 62.5) düşük ( $< 25$  mmol/l), 15 (% 37.5) hastada ise normal sınırlarda ( $\geq 25$  mmol/l) saptandı. Hastaların idrarla ortalama protein atılımı  $1486.18 \pm 1700.73$  mg/gün (ortanca: 926.03 mg/gün), albumin atılımı ise  $1015.92 \pm 1262.80$  mg/gün (ortanca: 581.95 mg/gün) olarak bulundu. Proteinüri düzeyi 35 hastada (% 87.5) nefrotik olmayan düzeyde ( $< 3500$  mg/gün) iken, 5 hastada (% 12.5) nefrotik düzeyde ( $\geq 3500$  mg/gün) saptandı.

Hastaların ortalama insülin düzeyi  $13.70 \pm 11.40$  uU/ml, C-peptit düzeyi  $4.89 \pm 3.75$  ng/ml, HbA1c düzeyi  $5.5 \pm 0.46$  idi. 18 hastada (% 45) HOMA ile değerlendirilen insülin direnci tespit edildi. 22 (% 55) hastada ise insülin direnci saptanmadı.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyi ile laboratuvar bulguları ve kan basıncı arasındaki ilişki tablo 5'de sunulmuştur.

**Tablo5: 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile laboratuvar bulguları ve kan basıncı arasındaki ilişki**

Değişken	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> düzeyi ile ilişkisi (r)	P değeri
Yaş (yıl)	0.092	0.57
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.047	0.77
Proteinüri (mg/gün)	0.060	0.90
Albuminüri (mg/gün)	-0.020	0.87
Serum Albumin (gr/dl)	0.070	0.66
Kreatinin klirensi (ml/dk)	0.094	0.56
Serum Kreatinin (mg/dl)	-0.202	0.21
PTH (pg/ml)	-0.228	0.15
Kalsiyum (mg/dl)	0.211	0.19
Fosfor (mg/dl)	-0.167	0.30
Glukoz (mg/dl)	-0.241	0.13
İnsulin (uU/ml)	-0.268	0.09
C-peptid (ng/ml)	-0.238	0.13
HOMA	-0.282	0.07
HbA1c (%)	-0.068	0.67
CRP (mg/dl)	-0.280	0.07
Sedimentasyon (mm/saat)	-0.048	0.77
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.093	0.06
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0.075	0.64

\*P<0.05

Verilerin analizinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile proteinüri ve albuminüri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla P=0.90 ve P=0.87).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile insulin ve HOMA değerleri arasında orta düzeyde bir ilişki tesbit edildi. Ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

(sırasıyla P=0.09, P=0.07). Ayrıca, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile CRP seviyeleri arasında da orta düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulundu (P=0.07).

25(OH)D<sub>3</sub> ile laboratuvar bulguları ve kan basıncı değerleri arasındaki ilişki tablo 6'de sunulmuştur.

**Tablo 6: 25(OH)D<sub>3</sub> ile laboratuvar bulguları ve kan basıncı değerleri arasındaki ilişki**

Değişken	25(OH)D <sub>3</sub> düzeyi ile ilişkisi (r)	P değeri
Yaş (yıl)	0.352	0.026
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.062	0.704
Proteinüri (mg/gün)	-0.272	0.09
Albuminüri (mg/gün)	-0.267	0.096
Albumin (gr/dl)	0.432	0.005
Kreatinin klirensi (ml/dk)	0.34	0.032
Kreatinin (mg/dl)	-0.217	0.179
PTH (pg/ml)	-0.109	0.501
Kalsiyum (mg/dl)	0.198	0.22
Fosfor (mg/dl)	-0.131	0.42
Glukoz (mg/dl)	-0.059	0.719
İnsulin (uU/ml)	-0.173	0.286
C-peptid (ng/ml)	-0.291	0.068
HOMA	-0.184	0.255
HbA1c (%)	0.012	0.94
CRP (mg/dl)	-0.174	0.282
Sedimentasyon (saat)	0.098	0.545
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.30	0.06
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0.042	0.795

\*P<0.05

25(OH)D<sub>3</sub> seviyeleri ile incelenen laboratuvar bulguları ve kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışmaya alınan hastaların verileri ile yapılan diğer istatistiksel incelemelerde, CRP düzeyleri ile glukoz, insulin, C-peptid ve HOMA değerleri arasında istatistiksel olarak yüksek seviyede anlamlı ilişkiler tespit edildi (P<0.001).

## 5. TARTIŞMA

Proteinüri, sadece KBH'nı gösteren önemli bulgulardan biri değil, aynı zamanda KBH'nın ilerleyişini, kalp-damar hastalıkları ve mortaliteyi de etkileyen bir belirteçtir (93). Bu nedenle proteinüriyi azaltacak yaklaşımlar önem kazanmıştır. Kan basıncını kontrol etmek için kullanılan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri, proteinüriyi azaltmak; kalp-damar ve böbrek hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan standart ilaçlardır (94). Ancak, ne ACE inhibitörleri ne de ARB'leri KBH'nı ortadan kaldırmakta veya proteinüriyi normal düzeylere düşürebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, D vitamininin kalsiyum fosfor metabolizmasındaki iyi bilinen etkileri yanında çeşitli mekanizmalar ile idrarla protein atılımını, insulin duyarlılığını, inflamasyonu ve kan basıncını etkilediği ileri sürülmektedir (95).

Evre 3-4 KBH olan ve sekonder hiperparatiroidizm saptanan hastalarda, parikalsitolün PTH üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmanın geriye doğru yapılan incelemelerinde, 24 hafta süre ile parikalsitol alan 94 hastanın % 31'de proteinürinin azaldığı, % 50'de proteinüride değişiklik olmadığı, % 19'unda ise proteinürinin arttığı; kontrol grubunda ise 101 hastanın % 15'de proteinürinin azaldığı, % 62'de değişiklik olmadığı ve % 23'de ise proteinürinin arttığı bulunmuştur. Proteinürideki azalmanın parikalsitol alan grupta kontrol grubuna göre 3.2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca, parikalsitol grubunda ACE inhibitörü veya ARB tedavisi alan hastaların % 52'sinde proteinüri azalırken kontrol grubunda bu oran % 27 olarak bulunmuştur (95). Bu çalışma, D vitamini analogu kullanımının proteinüri üzerindeki olumlu etkisini göstermekle birlikte, ölçüm için semikantitatif bir yöntemin kullanılması, kan basıncı ve tuz alımı gibi diğer bazı etkenlerin dikkatli izlenmemiş olması çalışmanın sonuçlarını etkileyen olumsuz faktörlerdir.

15068 hastada yapılan, 25(OH)D<sub>3</sub> ve spot idrarda albümin kreatinin oranının değerlendirildiği bir çalışmada, albüminüri prevalansının D vitamini düzeyi düşük olan grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir (p<0.001). Albüminüri ile düşük D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, ırk, sigara, VKİ ve



böbrek fonksiyonlarından bağımsız olduğu tespit edilmiştir (67). Ancak, kesitsel olması nedeniyle, bu çalışma D vitamini düzeyleri ile albuminüri arasında geçici veya kalıcı nedensel bir ilişkinin gösterilmesine izin vermemektedir.

Masahide ve arkadaşları tarafından subtotal nefrektomize ratlarda enalapril ve parikalsitol kullanımının böbrek yetmezliğinin ilerleyişi üzerindeki etkileri araştırılmış ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, sadece enalapril ya da enalapril ve parikalsitol kullanan grupta proteinüride azalma olduğu; enalapril ve parikalsitol grubunda proteinürideki azalmanın daha fazla olduğu saptanmıştır. Glomeruloskleroz indeksi ve tubulointertisyel volümün sadece enalapril ya da enalapril ve parikalsitol alan grupta anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. İnflamatuar hücre infiltrasyonuna olan etkileri değerlendirildiğinde, makrofaj infiltrasyonunun enalapril ile anlamlı olarak azaldığı; parikalsitol ile birlikte kullanıldığında makrofaj infiltrasyonundaki azalmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, enalapril ve parikalsitolün birlikte kullanımının MCP-1 mRNA yapımını anlamlı olarak baskıladığı; TGF- $\beta$ 1 mRNA yapımındaki artışın ise parikalsitol ile anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (96).

Başka bir çalışmada, 22-oksa-kalsitriol'ün glomerulonefritli ratlardaki etkileri incelenmiş ve hem 22-oksa-kalsitriol hem de kalsitriolün glomerulosklerozun derecesini ve albuminüriyi anlamlı olarak azalttığı; mezangial hücre çoğalması ve glomerüler TGF- $\beta$ 1 yapımını baskıladığı ortaya konmuştur (97).

Mezangial proliferatif glomerulonefritte 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün mezangial hücre çoğalması, günlük üriner protein ve IL-6 atılımı üzerindeki etkisi incelenmiş ve 1,25(OH) $_2$ D $_3$  alan grupta, proteinüri, IL-6 atılımı, glomerul çapı, nötrofil ve monosit birikiminde anlamlı azalmalar olduğu gösterilmiştir (98).

Subtotal nefrektomize ratlarda, 8 hafta süre ile 22-oksa-kalsitriol kullanımının üriner albumin atılımını anlamlı olarak azalttığı; serum kreatinin ve BUN artışını önlediği; glomerul hücreliliğini, glomeruloskleroz oranı ve glomerul volümünü azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, tubuler fonksiyonları gösteren üriner  $\beta$ 2-mikroglobulin ve N-asetil  $\beta$ -D glikozaminidaz düzeylerinin artmadığı; yani, 22-oksa-kalsitriol'ün tubuler fonksiyonları etkilemediği bildirilmiştir (99).

Renal allotransplantlı ratlarda,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, siklosporin ile birlikte  $1,25(\text{OH})\text{D}_3$  kullanımının tek başına siklosporin kullanımına göre allograft sağkalımını anlamlı olarak artırdığı;  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün kontrol grubuna göre kreatinin klirensini koruduğu ve proteinüriyi azalttığı; siklosporin ile birlikte  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  kullanımının IL-2 yapımını en fazla baskıladığı; sonuç olarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün allograft sağkalım süresini anlamlı olarak uzattığı ve böbrek fonksiyonlarını koruduğu; siklosporin ile birlikte kullanıldığında bu etkinin arttığı gösterilmiştir (100).

IgA nefropatili 10 hastada yapılan prospektif bir çalışmada, 12 hafta süre ile kalsitriol'ün proteinüri, böbrek fonksiyonları, TGF- $\beta$  ve ATII düzeylerine olan etkisi incelenmiş; kalsitriol tedavisi ile proteinüride anlamlı azalma olduğu ( $P=0.03$ ) ve protein kreatinin oranında ilk 6 haftada ortaya çıkan ve daha sonra da devam eden bir azalmanın geliştiği ( $P=0.007$ ) ortaya konmuştur. Yine, TGF- $\beta$  seviyesinin düştüğü ve bu azalmanın proteinürideki azalmanın oranı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu çalışma kontrolsüz planlanmış olup kalsitriolün uzun süreli etkisi incelenmemiştir ( $P=0.02$ ) (101).

İnsuline bağımlı olmayan mikroalbuminüri veya makroalbuminüri diyabetik hastalarda D vitamini düzeylerinin normoalbuminüri olgulara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün idrarla albumin atılımındaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (102).

D vitamininin proteinüriyi azaltıcı etkisinin insülin direnci, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozis üzerindeki direkt etkilerine bağlı olarak oluşabileceği ileri sürülmektedir (67).

Bizim çalışmamızda,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyleri ile proteinüri ve albuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, çalışmanın kesitsel olarak planlanmış olması ve alınan hasta sayısı ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, vitamin D'nin antiproteinürik etkileri daha çok ratlarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. İnsanlarda yapılan çalışmaların genellikle prospektif olmayışı, az sayıda hastada yapılmış olması ve kullanılan ölçüm yöntemlerinin semikantitatif olması nedeniyle, bu ilişkiyi değerlendirmek

için daha fazla hastada, iyi planlanmış çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda, D vitamini ile insülin duyarlılığı arasında ilişki olduğu, D vitamini eksikliğinin insülin direnci ve bununla ilişkili diyabet gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Zhou ve arkadaşları,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün kas hücre kültürlerinde serbest yağ asiti ile uyarılan insülin direncini düzelttiğini göstermişlerdir (103). NHANES III çalışmasında,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyi ile diyabet varlığı ve insülin direnci arasında ters bir ilişkinin olduğunu gösterilmiştir (104). D vitamininin birkaç mekanizma ile insülin ve glukoz metabolizmasını etkilediği bildirilmiştir.

D vitamininin hücre çekirdeğindeki reseptörleri aracılığı ile pankreastan insülin salınımını direkt olarak artırdığı gösterilmiştir (105). Rat çalışmalarında, D vitamini eksikliği olanlarda, glukoz ve sulfonilüre ile uyarılan insülin sekresyonunun D vitamini eksikliği olmayanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur (106,107,108). Tek doz  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  uygulanması ile D vitamini eksikliği olan ratlarda insülin salgılanmasının arttığı ve intravenöz verilen glukozu karşı oluşan kan glukoz cevabının daha düşük olduğu gösterilmiştir (107). Tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada, D vitamini ile insülin salınımının 1. fazında düzelme olduğu saptanmıştır (109). Yine, D vitamini eksikliği olan diyabetik hastalarda, D vitamininin insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (110). Bozulmuş glukoz toleransı olan erkeklerde yapılan bir çalışmada,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Ancak, alfa-kalsidiol verilmesi ile insülin duyarlılığı düzelmemiştir. (111). Yine bir başka çalışmada da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyi ile insülin sekresyonu ve duyarlılığında düzelme sağlanmamıştır (112). Diyaliz hastalarında, insülin direnci sık görülmektedir (113). D vitamini tedavisi ile dokuların glukoz alımında, insülin düzeyinde (114) ve insülin duyarlılığında artış olduğu gösterilmiştir (115).

Bozulmuş açlık glikozu olan olgulara 3 yıllık süre ile D vitamini ve kalsiyum verilmesi ile glukoz düzeylerindeki artışın daha yavaş geliştiği ve HOMA değerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada D vitamini ve kalsiyum alan ve almayan gruplar arasında CRP ve IL-6 düzeyleri

bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır (116). Ancak, bir başka çalışmada D vitamini ve kalsiyum takviyesinin diyabet gelişimini azaltmadığını ortaya koymuşlardır (117).

Bizim çalışmamızda da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ile insulin ve HOMA düzeyleri arasında orta düzeyde bir ilişki saptandı. Ancak, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ( $P=0.09$ ,  $P=0.07$ ). Bu sonuçlar çalışmaya alınan olgu sayısının yetersizliği ile ilişkili olabilir.

D vitaminin klasik etkileri dışında, inflamasyon ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Hücrel çalışmalarda,  $1,24(\text{OH})\text{D}_3$  ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin makrofajlarda NF $\kappa$ B ile ilişkili TNF- $\alpha$  yapımını baskıladığı gösterilmiş ve D vitamininin anti-inflammatuar ilaç olarak kullanılabileceğini ileri sürülmüştür (118). Ancak, bir başka çalışmada poliklinik hastalarında  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyi ile CRP ve sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (119).

Bizim çalışmamızda,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ile CRP düzeyi arasında orta seviyede fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulundu.

Mekanizmaları tam olarak ortaya konmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda dolaşımdaki D vitamini düzeyleri ile kan basıncı ve/veya plazma renin aktivitesi arasında bir ilişkinin olduğu ileri sürülmektedir. D vitamini reseptörü olmayan deneklerde renin yapımı ve ATII üretiminin birkaç kat arttığı, yine  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sentezinin baskılandığı hayvanlarda renin düzeyinin arttığı ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  enjeksiyonu ile renin transkripsiyonu ve renin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. İnsanlarda da D vitamini seviyesinde azalmanın kan basıncı artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (54,53,55,56,57).

$25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyleri ile hipertansiyon gelişim riskinin prospektif olarak incelendiği bir çalışmada, 4 yıllık bir takipte,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düşüklüğü olan hastalarda hipertansiyon gelişme riskinin 3.18 kat fazla olduğu gösterilmiştir (120). Vitamin D düzeyleri ile RAAS ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olmakla birlikte P Szeto ve arkadaşları çalışmalarında D vitamini tedavisi ile kan basıncı ve ATII düzeyinde anlamlı bir azalma olmamıştır.(101)

Bizim alışmamızda da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Elde edilen bu sonuçlar D vitamini ile proteinüri, insülin direnci, inflamasyon ve kan basıncı düzeyleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek için ileriye dönük, yeterli sayıda hastada yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KBH seyrinde D vitamini eksikliğinin geliştiği; kalsiyum, fosfor ve PTH metabolizması üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. Son yıllarda, özellikle hayvan çalışmalarında, D vitamininin farklı mekanizmalar ile proteinüriyi azalttığı; immun fonksiyonları düzelittiği; inflamasyonu baskıladığı; bunun yanında, renin ve anjiotensin II düzeylerini azaltarak kan basıncını düşürdüğü ve mortaliteyi de azalttığı ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda, evre 3-4 KBH olan, en az 3 ay süre ile aşikar proteinüri saptanan, PTH düzeyi 100 pg/ml'nin üzerinde, D vitamini ve fosfor bağlayıcı bir ilaç kullanmayan hastaların %77.5'de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve % 62.5'de 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi düşük olarak tespit edilmiştir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile proteinüri ve albuminüri seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile insulin ve HOMA değerleri arasında (sırasıyla P=0.09, P=0.07); 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile CRP seviyeleri arasında orta düzeyde, ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur (P=0.07). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile incelenen değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmada incelenen diğer değişkenler arasında CRP düzeyleri ile glukoz, insulin, C-peptid ve HOMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak yüksek seviyede anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir (P<0.001).

Literatürde D vitamini ile proteinüri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar daha çok retrospektif veya kesitsel planda yapılmıştır. Bizim çalışmada da olgu sayısının yeterli olmayışı ve çalışmanın planı sonuçları etkilemektedir. Bu konuda prospektif, yeterli olgunun alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

Proteinüri, insülin direnci, inflamasyon ve hipertansiyon kronik böbrek hastalığının ilerlemesine; kalp damar hastalıklarının artışına yol açan risk faktörleridir. Bazı çalışmalarda D vitamini ile bu faktörler arasında bir ilişkinin olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda D vitamini düzeyleri ile proteinüri, insulin, HOMA, CRP, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Bu çalışmaya 40 hasta (20 erkek, 20 kadın) alındı. Kronik böbrek hastalığının etyolojisi en sık hipertansiyon idi (% 65). Çalışmada, hastaların 24 saatlik idrardaki protein ve albumin miktarı ile 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub>, insulin, C-peptid, HbA1c'yide içeren rutin biyokimyasal değişkenler ölçüldü. İnsulin direnci HOMA ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS version 15.0 kullanılarak gerçekleştirildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi hastaların % 77.5'de düşük (<15.9pg/ml), % 22.5'de ise normal sınırlarda (≥ 15.9 pg/ml) idi. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ise hastaların % 62.5'de düşük (< 25mmol/l) bulundu. Hastaların % 45'de HOMA ile değerlendirilen insülin direnci tespit edildi.

Verilerin analizinde D vitamini düzeyleri ile proteinüri ve albuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile insulin, HOMA ve CRP seviyeleri arasında orta düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulundu (sırasıyla r=-0.268, P=0.09; r=-0.282, P=0.07; r=-0.280, P=0.07). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (P=0.06, P=0.64). 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile incelenen tüm değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

D vitaminin klasik etkileri dışında proteinüri, insülin direnci, inflamasyon ve kan basıncı arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için daha çok olguda yapılan, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** D vitamini, proteinüri, insülin direnci, inflamasyon

## 8. ABSTRACT

Proteinuria, insulin resistance, inflammation, and hypertension are the risk factors leading to progress chronic kidney disease and increase cardiovascular disease. In studies, it has been suggested that there was an association between vitamin D and these factors. The aim of this study was to investigate whether there is an association between vitamin D and factors including proteinuria, insulin, HOMA, CRP, systolic and diastolic blood pressure in patients with chronic kidney disease.

Forty patients (20 males, 20 females) were enrolled on this study. The most common etiology of chronic kidney disease was hypertension (% 65). In patients, 24 h urinary protein and albumin excretion, and routine biochemical parameters including 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, insulin, C-peptide, HbA1c were analysed. Insulin resistance was assessed by HOMA. All the analysis were conducted using SPSS, version 15.0. P value less than 0.05 was considered to be significant.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> level was low (<15.9pg/ml) in % 77.5 of patients, and in normal limits (≥ 15.9 pg/ml) in % 22.5 of patients. 25(OH)D<sub>3</sub> level was found low (≤25mmol/l) in % 62.5 of patients. Insulin resistance assessed by HOMA was established in % 45 of patients.

The analysis of data showed that there was no an association between vitamin D levels and proteinuria as well as albuminuria. There were moderate association between 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> level and insulin, HOMA as well as CRP levels, but not statistically significant (r=-0.268, P=0.09; r=-0.282, P=0.07; r=-0.280, P=0.07; respectively). A significant relation was not established between 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> level and systolic and diastolic blood pressure (P=0.06, P=0.64). A statistically significant correlation was not found between 25(OH)D<sub>3</sub> level and all parameters analysed.

Further prospective studies made in much more patients are needed to determine whether there is an association between vitamin D and proteinuria, insulin resistance, inflammation, as well as blood pressure.

**Key words:** vitamin D, proteinuria, insulin resistance, inflammation.



## 9. KAYNAKLAR

- 1- Kassi ME, Mahas ME. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease: natural history, risk factors and management, In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ. (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd ed. China: Mosby Elsevier; 2007:813-826.
- 2- Berl T, Verbalis J. Pathophysiology of vascular calcification. In BM Brenner (ed). *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed. Philadelphia, Saunders 2004:857-860.
- 3- Spiegel DM. Renal replacement therapy. Dialysis and transplantation. *Manual of nephrology*, Philadelphia 2000:168-81.
- 4- Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: Greenberg A. ed. *Primer on kidney diseases*. Fourth edition. National Kidney Foundation 2005: 444-554.
- 5- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, Macleod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ: Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**:1307–1315.
- 6- Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K: Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:1084–1093.
- 7- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert S, Wong C, Stehman-Breen C: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; **58**:396–399.
- 8- Thadhani R, Wolf M, Ofsthun N, Lazarus M, Camargo CA, Teng M: Hemodialysis survival and vitamin D injections: a historical cohort study *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:188A.

- 9-**Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351**:1296–1305.
- 10-**Glasscock RJ. Hematuria and proteinuria. In: Greenberg A. ed. *Primer on kidney diseases*. Fourth edition. National Kidney Foundation 2005: 36-46.
- 11-** Chiurchiu C, Remuzzi G, Ruggenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: The data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 58–63.
- 12-**Glenville J. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Seminars in Dialysis* 2007;**20**:316–324.
- 13-**Holick MF: Chapter 3: Photobiology of vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (eds). *Vitamin D*, 2nd Edition. New York: Elsevier Academic Press, 2005:**37–46**.
- 14-**Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in Biochem Sci* 2004;**29**:664–673.
- 15-**Hollis BW: Chapter 58: Detection of vitamin D and its major metabolites. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (eds). *Vitamin D*, 2nd Edition. New York: Elsevier Academic Press, 2005:931–950.
- 16-**Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG, Liebhaber SA, Cooke NE: Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest* 1999;**103**:239–251.
- 17-**Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;**78**:1193–1231.
- 18-** HolickMF, Schnoes HK, DeLuca HF, Gray RW, Boyle IT, Suda T: Isolation and identification of 24,25-dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D made in the kidney. *Biochemistry* 1972;**11**:4251–4255.

- 19-** Holick MF, Kleiner-Bossaller A, Schnoes HK, Kasten PM, Boyle IT, DeLuca HF: 1,24,25-Trihydroxyvitamin D3. A metabolite of vitamin D3 effective on intestine. *J Biol Chem* 1973;**248**:6691–6696.
- 20-** Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;**80**: 1678S–1688.
- 21-** Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**:73–81.
- 22 -** Kim HW, Park CW, Shin YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006; **102**:c21–c29.
- 23-** Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the rennin–angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;**110**:229–238.
- 24 -** Li Y, Sparato B, Yang J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. *Kidney Int* 2005; **68**:1500–1510.
- 25-** Agrawal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **68**:2823–2828.
- 26-** de Boer IH. Vitamin D and glucose metabolism in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; **17**: 566–572
- 27-** Gonzalez E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004; **24**:503–510.
- 28-** Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994; **41**:290–296.
- 29-** Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987; **32**:912–929.

- 30-** Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; **73**:1580–1589.
- 31-** Hsu CH, Vanholder R, Patel S, et al. Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 1991; **40**:868–973.
- 32-** Steven C, Daniel C. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; **16**:77–82.
- 33-** Dennis L. A. Vitamin D Treatment in Chronic Kidney Disease *Seminars in Dialysis* 2005 ; **18**: 315–321.
- 34 -**De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, et al. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependant, racedependent, and associated with cardiovascular disease. *J AmSocNephrol* 2002; **13**:2762–2769.
- 35 -**Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; **24**:2054–2060.
- 36 -**Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med* 2002; **8**:1235–1242.
- 37-**Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4<sup>+</sup> T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (TH1) and TH2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; **195**:603–616.
- 38-**Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naïve CD4<sup>+</sup> T cells to enhance development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; **167**:4974–4980.
- 39-** Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extra-cellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; **66**:2293–2299.

- 40-**Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**:2857–2867.
- 41-** Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. Parathyroid hormone-related peptide as a local regulator of vascular calcification: its inhibitory action on in vitro calcification by bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**:1135–1142.
- 42-** Chen NX, O’Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum upregulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002; **62**:1724–1731.
- 43-** Moe SM, Duan D, Doehle BP, et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; **63**:1003–1011.
- 44-** Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, et al. Osf2/cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; **89**:747–754.
- 45-** Shao J, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**:1423–1430.
- 46-** Drissi H, Pouliot A, Koolloos C, et al. 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene promoter. *Exp Cell Res* 2002; **274**:323–333.
- 47-** Virdi AS, Cook LJ, Oreffo RO, Triffitt JT. Modulation of bone morphogenic protein-2 and bone morphogenic protein-4 gene expression in osteoblastic cell lines. *Cell Mol Biol* 1998; **44**:1237–1246.
- 48-** Bellows CG, Reimers SM, Heersche JN. Expression of mRNAs for type I collagen, bone sialoprotein, osteocalcin and osteopontin at different stages of osteoblastic differentiation and their regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D. *Cell Tissue Res* 1999; **297**:249–259.

- 49-** Fraser JD, Otawara Y, Price PA. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates the synthesis of gamma-carboxyglutamic acid protein by osteosarcoma cells: mutually exclusive expression of vitamin K-dependent bone proteins in clonal osteoblastic cell lines. *J Biol Chem* 1988; **263**:911–916.
- 50-** Nambi P, Wu HL, Lipshutz D, Prabhakar U. Identification and characterization of endothelin receptors on rat osteoblastic osteosarcoma cells: down-regulation by 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Mol Pharmacol* 1995; **47**:266–271.
- 51-** Brown AJ, Finch J, Grieff M, Ritter C, Kubodera N, Nishii Y, Slatopolsky E: The mechanism for the disparate actions of calcitriol and 22-oxacalcitriol in the intestine. *Endocrinology*.1993; **133**:1158–1164.
- 52-** Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Denda M, Morrissey J, Brown A, DeLuca H: A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**:852–8604.
- 53-** Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W. Vitamin D: A negative endocrine regulator of renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; **89-90**:387-392
- 54-** Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest*. 2002; **110**:229–238.
- 55-** Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; **105**: 649-654.
- 56-** Lind L, Hänni A, Lithell H, Hvarfner A, Sörensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995; **8**: 894-901.

- 57-** Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; **28**:1228-1230.
- 58-** Durvasula RV, Shankland SJ. The renin-angiotensin system in glomerular podocytes: Mediator of glomerulosclerosis and link to hypertensive nephropathy. *Curr Hypertens Rep.* 2006; **8**:132-138
- 59-** Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas *J Clin Invest* 1984; **73**: 759-766
- 60-** Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; **79**: 820-825
- 61-** Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; **106**: 1777-82.
- 62-** Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998; **47**: 793-800.
- 63-** Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; **289**: F8-28.
- 64-** Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions *Mol Cancer Ther* 2006; **5**: 797-808.
- 65-** Schwarz U, Aman K, Orth SR. Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub> on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int.* 1998; **53**:1696-1705
- 66-** Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; **286**:526-533

- 67-** De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007; **50**: 69-77.
- 68-** Siew ED, Ikizler TA. Determinants of insulin resistance and its effects on protein metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2008; **161**: 138-144.
- 69-** DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; **67**: 563-568.
- 70-** DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978; **62**: 425-435.
- 71-** Allegra V, Mengozzi G, Martimbianco L, Vasile A. Glucose-induced insulin secretion in uremia: effects of aminophylline infusion and glucose loads. *Kidney Int* 1990; **38**: 1146-1150.
- 72-** Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 469-477.
- 73-** Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 1995; **136**: 2852-2861.
- 74-** Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; **289**: F8-F28.
- 75-** Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; **47**: 383-391.
- 76-** Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; **40**: 344-347.



- 77-** Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;**79**:820–825.
- 78-** Shiuchi T, Iwai M, Li HS. Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension* 2004;**43**:1003–1010.
- 79-** Muntner P, Hamm L.L, Kusek J.W, Chen J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;**140**:9-17.
- 80-** Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;**336**:973-9.
- 81-** Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: metaanalyses of prospective studies. *JAMA.* 1998;**279**:1477-82.
- 82-** Stenvinkel P, Heimbürger O, Tuck CH, Berglund L. Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1998;**53**:1336-42.
- 83-** Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;**55**:648-58.
- 84-** Zehnder D, Quinkler M, Eardley K.S, Bland R. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney International* 2008; **74**, 1343–1353;
- 85-** Xiaoyue Tan, Xiaoyan Wen and Youhua Liu Paricalcitol Inhibits Renal Inflammation by Promoting Vitamin D Receptor–Mediated Sequestration of NF- $\kappa$ B Signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008;**19**: 1741-1752

- 86-** Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995; **8**:894–901.
- 87-** Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;**30**:1289–1294.
- 88-** Resnick LM, Muller FB, Laragh JH Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986 ;**105**:649–654.
- 89-** Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen. C Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:1633–1637.
- 90-** Park CW, Oh YS, Shin YS. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;**33**:73–81.
- 91-** Kimura Y, Kawamura M, Owada M. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med* 1999;**38**:31–35.
- 92-** 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* 2004;**110**:229–238.
- 93-** Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999; **33**:1004-1010.
- 94-** Chobanian AV, Bakris GL, konu *JAMA*, 2003;**9**:195-210
- 95-** Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, Williams L, Battle D. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **68**: 2823-2828.

- 96-** Masahide M, Jeremiah M, Jane L. F., Daniel R. M, Helen L, Tadao A., Eduardo S. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic Rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;**18**:1796-1806.
- 97-** Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; **158**: 1733-1741.
- 98-** Panichi V, Migliori M, Taccola D, et al. Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001; **60**:87–95.
- 99-** Michinori H, Kojiro M, Kyoko K, Kenichiro K. 22-Oxacalcitriol prevents progressive glomerulosclerosis without adversely affecting calcium and phosphorus metabolism in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 2132–2137.
- 100-** Claudio A,Redaelli, Markus W,Daniela G.1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney International* 2002;**61**: 288–296.
- 101-** Szeto C.C,Chow K-M,Kwan B.C. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy:an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;**51**:724 -731.
- 102-** Inukai T,Fujiwara Y,Tayama K.Alterations in serum levels of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes research and clinical practice* 1997;**38**:53-59.
- 103-** Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, Liang M, Wang GB, Zhang X. 1,25-dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;**24**:459-64.
- 104-** Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;**27**:2813– 8.

- 105-** Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;**17**:509–11.
- 106-** Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Cordle MB, DeLuca HF. Islet insulin release and net calcium retention in vitro in vitamin D-deficient rats. *Diabetes* 1986;**35**:771–5.
- 107-** Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987;**120**:1490–7.
- 108-** Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; **209**(4458):823–5.
- 109-** Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;**57**:258–61.
- 110-** Taylor AV, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998;**74**(872): 365–6.
- 111-** Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 1989;**11**:141–7.
- 112-** Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994;**59**:1083–7.
- 113-** DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981;**67**: 563– 8.
- 114-** Mak RH. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992;**41**:1049–54.

- 115-** Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, Ludvik B, Strelci C, Graf H, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995;**47**:200–6.
- 116-** Liu E, Meigs B.J, Pittas A.G, McKeown N.M, Economos C.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.* 2009;**139**:329-34.
- 117-** De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the women's health initiative. *Diabetes Care.* 2008;**31**:701-707.
- 118-** Shany S, Levy Y, Lahav-Cohen M. The effects of 1alpha,24(S)-dihydroxyvitamin D(2) analog on cancer cell proliferation and cytokine expression. *Steroids* 2001;**66**:319-325.
- 119-** Bellomo G, Lippi G, Saronio P, Reboldi G. Inflammation, infection and cardiovascular events in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *J Nephrol* 2003;**16**:245-51.
- 120-** Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;**49**:1063-1069.