



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE
KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet KARAÇALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Celalettin USALAN**

**GAZİANTEP
KASIM 2023**



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE
KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**



**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet KARAÇALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Celalettin USALAN**

**GAZİANTEP
KASIM 2023**

ONAY SAYFASI

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE KLİNİK
VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Mehmet KARAÇALI

28.11.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Özlem USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Celalettin USALAN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Özlem USALAN
2. Prof. Dr. Celalettin USALAN
3. Doç. Dr. Zeynel Abidin SAYINER
4. Prof. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK
5. Doç. Dr. Orhan ZENGİN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim s¼recinde bize bilgilerini, deneyimlerini aktaran hekimlik mesleğinin inceliklerini oğreten baŐta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Özlem Usalan hocamız olmak üzere eğitimimi tamamlamamda emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma kattıkları her Őey için teŐekk¼r ederim.

Tezimin her aŐamasında desteği olan, her zaman fikirlerinden yararlandığım, hekimlik duruŐunu örnek aldığım tez hocam Prof. Dr. Celalettin USALAN'a en içten teŐekk¼rlerimi sunarım.

Bana her zaman destek olan Uzm.Dr İpek KÖROĞLU'na yardımları ve fikirleri için teŐekk¼r ederim.

Beni bug¼nlere getiren her kararımda destek olan anneme, babama ve tüm aileme teŐekk¼r ederim.

Asistanlık hayatımı birlikte geçirmekten mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma teŐekk¼rlerimi sunarım.

Dr. Mehmet KARAÇALI
Gaziantep, 2023

ÖZET

KARAÇALI, M. Kronik Böbrek Hastalığında Vitamin D Düzeyi ile Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2023. Kronik böbrek hasarı (KBH) üç aydan uzun süren glomerüler filtrasyon hızı (GFH) $<60\text{mL/dk}$ ve/veya GFH bağımsız böbrek hasar belirteçlerinin bulunması ile tanımlanır. Vitamin D eksikliği hem toplumda hem de KBH hastalarında önemli bir problemdir. KBH'de artmış FGF-23 salınımı, yetersiz beslenme, idrarla vitamin D bağlayan protein atılımı, 1-a hidroksilaz aktivitesinin baskılanması buna etki eden olası faktörlerdir. KBH'de evre ilerledikçe vitamin D eksikliği artmaktadır. Vitamin D'nin proteinüri, inflamasyon, insülin direnci, kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini gösteren birçok çalışma vardır. Çalışmamıza kliniğimize gelen vitamin D bakılan KBH olan 160 hasta dahil edildi (82 erkek, 78 kadın). Retrospektif olarak hastaların verileri tarandı. Hastane veri tabanı üzerinden çalışmada kullanılmak üzere hastaların; yaş, cinsiyet, ek hastalık (diyabet, hipertansiyon vs.), GFH, vitamin D, kalsiyum, fosfor, parathormon düzeyi (PTH), HbA1c, C-reaktif protein (CRP), albümin, proteinüri miktarı ve diyalize girip girmediği bilgilerine ulaşıldı. Vitamin D düzeyi hastanede bakılan ilk değer olarak alınmış olup, replasman sonrası takipler düzenli olmadığı için çalışmaya alınamamıştır. Diğer laboratuvar parametreleri vitamin D düzeyinin alındığı tarihlerdeki değerlerdir. Çalışmamız sonucunda GFH'ye göre KBH evreleri ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.235$). Yine primer hastalık ile vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.447$). Hastaların proteinüri miktarıyla D vitamini seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). CRP seviyeleri ile D vitamini arasında, D vitamini ile PTH, kalsiyum fosfor, albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0,024$ $p= 0,020$ $p= 0,025$ $p=0,001$). D vitamini ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak çalışmamız kronik böbrek hastalığı ile vitamin D arasındaki ilişkinin önemini vurgulamakta, ancak bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, vitamin D3, proteinüri

ABSTRACT

KARAÇALI, M. The Relationship Between Vitamin D Level and Clinical and Laboratory Parameters in Chronic Kidney Disease. Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Specialist Thesis, Gaziantep, 2023. CKD is defined by the presence of GFR<60mL/min and/or GFR independent markers of kidney damage lasting more than three months. Vitamin D deficiency is an important problem both in society and in CKD patients. Increased FGF-23 secretion in CKD, malnutrition, urinary excretion of vitamin D-binding protein, suppression of 1- α hydroxylase activity are possible factors affecting this.. Vitamin D deficiency increases as the stage of CKD progresses. There are many studies showing the effects of Vitamin D on proteinuria, inflammation, insulin resistance and the cardiovascular system. 160 patients with CKD who came to our clinic and were tested for vitamin D were included in our study (82 men, 78 women). Data were scanned retrospectively. To be used in the study through the hospital database, patients; Information on age, gender, comorbidities (diabetes, hypertension, etc.), GFR, vitamin D, calcium, phosphorus, PTH, Hba1c, CRP, albumin, proteinuria amount and whether dialysis was performed or not was obtained. Vitamin D level was taken as the first value checked in the hospital and could not be included in the study because follow-ups were not regular after replacement. Other laboratory parameters are the values on the dates when the vitamin D level was taken. As a result of our study, no significant relationship was found between CKD stages according to GFR and vitamin D level. ($p = 0.235$). Again, no significant difference was found between the primary disease and vitamin D levels ($p = 0.447$). A significant relationship was found between the amount of proteinuria and vitamin D level of the patients ($p = 0.001$). A significant relationship was found between CRP levels and vitamin D, and between vitamin D and PTH, calcium phosphorus and albumin levels ($p = 0.024$, $p = 0.020$, $p = 0.025$, $p = 0.001$, respectively). No significant relationship was found between vitamin D and other variables. As a result, our study emphasizes the importance of the relationship between CKD and vitamin D, but more comprehensive studies are needed on this subject.

Keywords: Chronic kidney disease, vitamin D3, proteinuria

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Evreleme	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji.....	3
2.2. Proteinüri.....	4
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı ve Komplikasyonları	5
2.3.1. Sıvı, Elektrolit ve Asit Baz Bozuklukları	5
2.3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar	6
2.3.3. Hipertansiyon	6
2.3.4. KBH ve Mineral Kemik Bozukluğu	6
2.4. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması	8
2.4.1. D Vitaminin Etkileri	9
2.4.1.a. Kalsimetik Etkiler	9
2.4.1.b. Non-Kalsimetik Etkiler	10
2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve D Vitamini	11
2.4.2.a. Vitamin D ve Glukoz Metabolizması	13
2.4.2.b. Vitamin D ve İnflamasyon	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16

3.1.	Çalışma Protokolü.....	16
3.2.	Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	17
3.3.	Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	17
3.4.	Verilerin Toplanması	17
3.5.	Etik Kurul Onayı.....	17
3.6.	İstatistiksel Yönetim.....	17
4.	BULGULAR	18
4.1.	Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	18
4.2.	Hastaların Laboratuvar Özellikleri.....	19
4.3.	Laboratuvar Özelliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	20
5.	TARTIŞMA	29
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
7.	KAYNAKLAR.....	35

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 4.1. Primer Hastalık Dağılımı.....	18
Şekil 4.2. Vitamin D Seviyelerine Göre GFH Değerleri	23
Şekil 4.3. Vitamin D Seviyelerine Göre Kalsiyum Değerleri	23
Şekil 4.4. Vitamin D Seviyelerine Göre PTH Değerleri.....	24
Şekil 4.5. Vitamin D Seviyelerine Göre Albümin Değerleri	25
Şekil 4.6. Vitamin D Seviyelerine Göre Proteinüri Dağılımı	25
Şekil 4.7. Vitamin D Seviyelerine Göre Fosfor Değerleri	26
Şekil 4.8. Vitamin D Seviyelerine Göre HgA1c Değerleri	27
Şekil 4.9. Vitamin D Seviyelerine Göre CRP Değerleri.....	27

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.2. GFH'ye ve Albüminüriye Göre Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi (KDIGO)	2
Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	19
Tablo 4.2. Hastaların Laboratuvar Özellikleri	20
Tablo 4.3. Vitamin D3 Düzeyi ile GFH'ye Göre KBH Evrelerinin Karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.4. Vitamin D Seviyeleri ile Primer Hastalık İlişkisi	21
Tablo 4.5. Vitamin D Düzeyleri ile Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.6. Cinsiyet ve Diyalizin D Vitamini ile İlişkisi	28

KISALTMALAR

ACEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADH	Antidiüretik Hormon
AKO	Albümin kreatinin oranı
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
cIMT /CAC	Karotis Arter Sertliği / Karotis Arter Kalsifikasyonu
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği
CKD-MBD	Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluğu
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
FSGS	Fokal Segmental Glomerülosekleroz
GBD	Küresel Hastalık Yükü
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBA1C	Hemoglobin A1c
HOMA-IR	İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin-6
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıkları
MKP-1	Mitojenle Aktifleşen Protein Kinaz Fosfataz 1
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
PTH	Parathormon

RAAS	Renin-Anjiyotensin Sistemi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TRPC6	Geçici Reseptör Potansiyel Katyon Kanalı, Alt Aile C, Üye 6



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı, böbrek yapısını ve işlevini etkileyen çeşitli faktörlerden etkilenen heterojen bozukluklar içeren genel bir terimdir. Yetişkinlerde kronik böbrek hasarının en sık nedenleri diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerülonefrittir. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesini etkileyen değiştirilemeyen risk faktörlerinin yanında değiştirilebilir risk faktörleri de mevcuttur.

Vitamin D eksikliği hem toplumda hem de özellikle KBH olan hastalarda global bir sağlık problemi haline gelmektedir. Birçok araştırma, D vitamini eksikliği ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) arasında önemli ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Vitamin D eksikliği kronik böbrek hasarı olan hastalarda evre ilerledikçe artmaktadır. Özellikle Evre 3 ve sonrasında daha belirgin hale gelmektedir Proteinüri ise sadece kronik böbrek hastalığını gösteren bir bulgu değildir. Aynı zamanda renal progresyonu ve mortaliteyi de gösteren önemli bir parametredir. Bu nedenle proteinüriyi azaltacak yaklaşımlar önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda vitamin D ile proteinüriyi azaltacak yaklaşımlar arasında ilişki olabileceği saptanmıştır.

Aynı zamanda D vitamini ile hipertansiyon, inflamasyon, insülin direnci, kronik böbrek hastalığında (KBH) renal koruyucu etkiler ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki saptanmıştır.

Bu çalışmamızın amacı; kronik böbrek hastalığı olan hastalarda vitamin D düzeyleri ile GFH, proteinüri, CRP, HbA1c, primer hastalık ve diyaliz ihtiyacı olup olmadığı arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı 3 aydan uzun süredir devam etmekte olan böbrek yapısı veya işlevindeki anomalilikler olarak tanımlanır (1). Kronik böbrek hastalığı üzerinde durulması gereken bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir ve son yıllarda sayısı giderek artmaktadır.

2.1.2. Evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH); glomerüler filtrasyon hızı, albümin kreatin oranı (AKO) ve KBH nedeni dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır. KBH evrelemesinin amacı hastalığın ilerlemesi, risk sınıflandırılması ve komplikasyonları için hastalığın yönetimine rehberlik etmektir (2).

Tablo 2.1. GFH'ye ve Albüminüriye Göre Kronik Böbrek Hastalığın Evrelemesi (KDIGO)

GFH ve AKO kategorileri			AKO kategorileri(mg/mmol)		
			<30	30-300	>300
			Normal-hafif artmış	Orta derece artmış	Şiddetli artmış
			A1	A2	A3
GFH kategori ml/dk/1.73m ²	≥90	G1	Green	Yellow	Orange
	60-90	G2		Yellow	Orange
	45-60	G3a	Yellow	Orange	Red
	30-45	G3b	Orange	Red	Red
	15-30	G4	Red	Red	Red
	<15	G5	Red	Red	Red

2.1.3. Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığının prevalans ve insidansını belirlemek zordur. Çünkü bu hastalığın erken evreleri asemptomatik ya da hafif semptomlar görülebilir. 2017'deki Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasına göre, yetişkin nüfusta tahmini küresel yaygınlık %9,1 oran ile 698 milyon kayıtlı KBH vakası vardı. Bunun %5'ini KBH G1 ile G2, %3,9'unu G3, %0,16'sını G4, %0,07'sini G5(diyaliz veya nakil hariç), %0,04'ünü diyaliz, %0,01'ini böbrek nakli oluşturuyordu. Bununla birlikte 100 çalışmanın meta analizine dayanarak, küresel KBH prevalansı %13,4'tür (3). 2017' deki GBD çalışmasına göre KBH prevalansı kadınlarda erkeklerden 1,29 kat daha yüksekti. Ancak diyaliz ve transplantasyon ihtiyacı erkeklerde kadınlardan 1,47 kat daha yüksekti. Kısmen daha hızlı KBH ilerlemesi nedeniyle erkeklerin renal replasman tedavisine başlama olasılığı daha yüksektir (4). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması'na (CREDİT) göre ülkemizde KBH farkındalığı %2'nin altındadır. Türkiye'de TND tarafından 18 yaş ve üstü 10.748 kişiyle yapılan CREDIT çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de yetişkin popülasyonda KBH prevalansı %15.7 olarak saptanmıştır (5). CREDIT çalışmasında böbrek hasar belirteçlerinden biri olan, mikroalbuminüri oranı %10,2, makroalbuminüri oranı ise %2 saptanmıştır (5). Ayrıca, bu çalışma Türkiye'de KBH prevalansının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Benzer bulgu Hill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da saptanmış ve dünyada KBH sıklığı kadınlarda %14,6, erkeklerde % 12.8 saptanmıştır (3).

2.1.4. Etyoloji

Kronik böbrek hastalığının en sık nedenleri aşağıdaki gibidir (6).

- Diyabet mellitus tip 2 (%30-50)
- Hipertansiyon (%27,2)
- Primer glomerülonefrit (%8.2)
- Diyabet mellitus tip 1 (%3,9)
- Kronik tübülointerstisyel nefrit (%3,6)

- Kalıtsal veya kistik hastalıklar (%3,1)
- Sekonder glomerülo nefrit veya vaskülit (%2,1)
- Plazma hücre hastalıkları veya neoplazmı (%2,1)

Kronik böbrek hastalığı prerenal, renal veya postrenalden birinde olan süreçlerden kaynaklanabilir.

Kronik prerenal hastalık, akut tübüler nekroz gibi intrinsik böbrek hasarı eğilimi ile seyreden, sürekli olarak azalmış renal hipoperfüzyonla giden kronik kalp yetmezliği ve sirozu olan olgularda görülmektedir. Renal sebepler içerisinde vasküler hastalıklar, tübülointerstisyel hastalıklar ve glomerüler hastalıklar bulunmaktadır. En yaygın görülen kronik renal vasküler hastalık nefrosklerozdur. Diğer renal vasküler hastalıklar içerisinde ateroskleroza bağlı renal arter stenozu ve fibromuskuler displazi bulunmaktadır (7). Nefritik nedenlerde ise en sık post-streptokokal glomerülo nefrit (APSGN), şant nefriti enfektif endokardit, lupus nefriti, IgA nefriti ve Goodpasture sendromudur (8). Nefrotik nedenlerde ise fokal segmental glomerülosekleroz (FSGS), membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN), diyabetik nefropati ve amiloidoz yer almaktadır. Tübülointerstisyel hastalıklar içerisinde ise en sık kronik böbrek hastalığına yol açan neden polikistik böbrek hastalığıdır (9). Kronik obstrüksiyon nefrolitiazis, prostat hastalıkları ve üreter üzerinde kitle etkisine neden olan tümörlere bağlı olabilir (10).

2.2. Proteinüri

Proteinüri, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür (11). Proteinüri miktarının belirlenmesi böbrek hastalığının belirlenmesi, tanıyı doğrulama, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve prognozu belirlemek açısından önemlidir (12, 13). Yapılan çalışmalarda proteinüriyi azaltacak tedavilerle glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) azalmanın da yavaşladığı görülmüştür (14).

Sağlıklı insanlarda glomerüllerden düşük moleküler ağırlıklı proteinler ve albümin filtre olmaktadır. Bu proteinler proksimal tübül hücrelerinden geri emilerek

parçalanır. Bazı yıkılmış proteinlere ait polipeptitler ise idrara atılabilir. Proteinürinin belirlenmesinde tarama testi olarak spot idrarda dipstick ile proteinüri tayini yöntemi kullanılır. Bununla birlikte yaygın kullanılan ve altın standart test olarak kabul edilen yöntem 24 saatlik idrarda protein miktarı bakılmasıdır (15). Sağlıklı insanlarda 24 saatlik idrarda protein miktarı standart kalitatif yöntemlerle saptanmazken hassas kantitatif yöntemlerle 150 mg, adolesanlarda ise 250-300 mg'ı geçmez. Yine sağlıklı insanlarda 24 saatlik idrarda albümin düzeyi 30 mg'ı geçmez. 30-300 mg/gün arası proteinüri ise mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır. Diyabeti olmayan hastalarda mikroalbuminürinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkisi saptanmıştır (16). Proteinüriyi arttıran nedenler içerisinde uzun süre ayakta kalma, ağır egzersiz, ateş, albümin infüzyonu bulunmaktadır. Glomerüler filtrasyonda başlıca iki tip bariyer vardır. Boyut seçici bariyerde moleküllerin boyutuyla geçiş ters orantılıdır. Elektriksel yük seçici bariyerde ise glomerüler bazal membranda bulunan heparan sülfat ve podositlerde bulunan siyaloproteinler nedeniyle oluşan negatif yük nedeniyle albümin gibi büyük anyonların geçişine izin verilmez. Proteinüri renal ve kardiyovasküler açıdan bağımsız bir risk faktörü olmasının yanı sıra uç organ hasarını gösteren önemli bir belirteçdir (11). Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan çalışmaya göre; 2002'deki görülme sıklığı %7 iken; 2012'de bu oranın %14'e yükseldi ve %10'unda KBH olduğu gösterildi (17).

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı ve Komplikasyonları

2.3.1. Sıvı, Elektrolit ve Asit Baz Bozuklukları

Böbreklerde bazı adaptif değişiklik nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı 25 ml / dakikanın altına düşene kadar sıvı elektrolit dengesinde ve asit-baz dengesinde önemli değişiklikler olmaz. Böbrek fonksiyonun progresif kaybıyla birlikte bu mekanizmalar baskılanır ve sıvı metabolizmasında hiponatremi ve hipernatremiye katkıda bulunan bozukluklara neden olur. Sodyum taşınmasının değişen düzenlemesi, hacim aşırı yüklenmesi ve tükenmesi de dahil olmak üzere hacim durumunun bozulmasına neden olur. Hiperkalemi ve metabolik asidoz insidansı, GFH'nin 10 ml/dk'nın altında olduğu Kronik Böbrek Hastalığında daha sık görülür (18).

2.3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından risk taşıdığı iyi bilinmektedir (19). KBH ile KVH arasındaki ilişki ilk olarak 1836'da Dr. Bright tarafından rapor edilerek ortaya konmuştur (20). Böbrek fonksiyonundaki bozulma KVH riskini iki ile dört kat arttırabilir (21). Çalışmalar, düşük GFH ve artan albüminürinin daha yüksek KVH insidansı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (22, 23). Hem KBH hem de KVH, sigara, obezite, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. Bununla birlikte, KBH hastalarında kardiyovasküler hastalık sıklıkla yetersiz teşhis ve tedavi edilmektedir.

2.3.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon kronik böbrek hastalığı olan hastalarda çok sık karşılaşılmaktadır. Prevalans, KBH'nin evresine ve nedenine bağlı olarak %60 ila %90 arasında değişiklik göstermektedir. Kronik böbrek hastalığında hipertansiyonun mekanizmaları arasında aşırı hacim, sempatik aktivite, tuz tutulumu, endotelde disfonksiyon ve kan basıncını düzenleyen endokrin sistem değişiklikleri bulunmaktadır., Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Kontrolsüz hipertansiyon aynı zamanda daha yüksek kardiyovasküler (KV) morbidite ve mortalite riskiyle de ilişkilendirilmiştir (24).

2.3.4. KBH ve Mineral Kemik Bozukluğu

Mineral ve kemik metabolizmasındaki bozukluklar, kronik böbrek hastalığında (KBH) sık karşılaştırılmaktadır ve artmış kardiyovasküler mortaliteyle ve morbidite ile ilişkilidir. Azalmış yaşam kalitesi ve ekstraskeletal kalsifikasyon nedenidir. Bunlar geleneksel olarak renal osteodistrofi olarak adlandırılmıştır ve kemik biyopsisine göre sınıflandırılmıştır. Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların

İyileştirilmesi (KDIGO) yakın zamanda bu tanımı değerlendirmek için bir toplandı. Öneriler şuydu: renal osteodistrofi teriminin yalnızca KBH ile ilişkili kemik morfolojisindeki değişiklikleri tanımlamak için kullanılması ve CKD-mineral ve kemik bozukluğu (CKD-MBD) teriminin, gelişen daha kapsamlı klinik sendromu tanımlamak için kullanılmasıydı. KBH'nin bir sonucu olarak mineral ve kemik metabolizmasının sistemik bir bozukluğu olarak. CKD-MBD aşağıdakilerden herhangi birinde veya bunların bir kombinasyonunda anormallik ile kendini gösterir (25).

1. Laboratuvar; kalsiyum, fosfor, PTH veya D vitamini metabolizmasında anormallikler
2. Kemik; kemik döngüsünde, mineralizasyonunda, hacminde, doğrusal büyümesinde veya gücünde değişiklikler
3. Kalsifikasyon; vasküler veya diğer yumuşak doku kalsifikasyonu

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, serum fosforu ve kalsiyum x fosfor çarpımındaki artışın kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek serum fosforu ile mortalite arasındaki ilişki yakın dönemde yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hemodiyaliz gören 40.000'den fazla hastadan oluşan geniş bir veri tabanının analizi, 5.0 mg/dL'nin üzerindeki fosfor seviyeleri için artan mortalite ile serum fosfor seviyelerinin artmasıyla birlikte mortalitede ilerleyici bir artış olduğunu gösterdi (25). Bu çalışmada göreceli ölüm riski doğrudan serum kalsiyum düzeyleriyle ilişkilidi; kalsiyum düzeyi 9'ıla 9,5 mg/dL'den 11 mg/dL'nin üzerine çıktığında %47 artmıştır (26).

D vitamini homeostazı da KBH'de değişmektedir. Kalsidiolün (25[OH] vitamin D) kalsitriole renal dönüşümünün bozulmasından dolayı oluşan kalsitriol (1,25[OH]₂ vitamin D) eksikliğinin sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, artan kanıtlar D vitamininin hücre çoğalması ve farklılaşmasında ve bağışıklık tepkisinde önemli olduğunu ortaya koymuştur (27). D vitamininin multi genler üzerindeki etkilerine ve multi organ

sistemlerinde D vitamini reseptör ekspresyonuna ilişkin bulgular, D vitamininin yaygın sistemik etkilerini ortaya koymaktadır (28). Kanıtlar ayrıca, hem normal hem de anormal hücrelerde CYP27B1 (1- α hidroksilaz) ekspresyonu ve aktivitesi ile diğer birçok organda Kalsidiolün kalsitriole ekstrarenal dönüşümünü göstermektedir (29). Son retrospektif kohort çalışmalarından elde edilen veriler, kalsitriol ile karşılaştırıldığında D vitamini analogu parikalsitol (19-nor-1,25[OH]₂-vitamin D₂) uygulamasının diyaliz hastalarının sağkalımını iyileştirdiğini ve her iki aktif D vitamini formunun da hiç D vitamini olmamasından daha iyi olduğunu göstermiştir (30). Koruyucu etkiler kalsiyum, fosfor ve PTH'den bağımsız gibi görünmektedir ve KBH'de kalsitriol'ün kardiyovasküler sistem üzerindeki doğrudan etkisine bağlanabilir. Çalışmalar, kalsitriol'ün vasküler tonusun azalmasına, renin-anjiyotensin aktivasyonunun azalmasına, kardiyak kontraktilitenin azalmasına ve miyokardiyal fibrozisin azalmasına yol açabileceğini ve bunun da kan basıncında iyileşme ve sol ventrikül kütlelerinde azalma ile sonuçlandığını göstermiştir (31).

2.4. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Vitamin D kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki önemi ile önemli bir vitamin olarak ilk olarak raşitizmde tanımlandı. Daha sonra yapılan çalışmalarla D vitamini reseptörlerinin bulunmasıyla vücutta dengenin sağlanması ve bazı hastalıklarda önemli yerinin olduğu ortaya konmuştur (32).

D vitamini çeşitli besinlerden elde edilebilir. Bununla birlikte, vücutta da sentezlenebilmektedir. Gıdalardan vitamin D₂(ergokalsiferol) ve vitamin D₃ (kolekalsiferol) olarak iki şekilde alınabilmektedir. Ciltteki 7-dehidrokolesterolun (7DHC) morötesi güneş ışınlarıyla etkileşimi sonucu öncül vitamin D₃ şekline dönüşür (33). Daha sonra besinlerle ya da güneş ışınları ile deride meydana geldikten sonra karaciğerde sitokrom p-450 (CYP27A1) ile 25-dihidroksivitamin D₃ e dönüşür. Böbrekte ise sitokrom p-450(CYP27B1) ile 1,25-dihidroksivitamin D₃' e dönüştürülür. Daha sonra CYP24A1 ile 1,25-dihidroksivitamin D₃ aktif olmayan forma (kalsitroik asit) dönüştürülür ve safrayla atılır (34). Vitamin D₃ bazı organlarda sentezlenmekle birlikte immün sistem hücreleri ile de sentez edilebilir.

Optimal serum 25-(OH)D3 konsantrasyonlarını çevreleyen tartışmalar göz önüne alınca D vitamini yeterliliği, yetersizliği ve eksikliği tanımları sadece yaklaşık değerlerdir. Grupları kategorize etmek için en sık aşağıdaki değerler kullanılmaktadır (35).

D vitamini yeterliliği: 25 (OH)D konsantrasyonu \geq 20ng/ml (50 nmol/L)

D vitamini yetersizliği: 25 (OH)D konsantrasyonu 12-20ng/ml(30-50 nmol/L)

D vitamini eksikliği: 25 (OH)D konsantrasyonu $<$ 12 ng/ml (30 nmol/L)

D vitamini toksisitesi: 25 (OH)D konsantrasyonu $>$ 100 ng/ml(100 nmol/L)

2.4.1. D Vitaminin Etkileri

Vitamin D3'ün en major işlevi kanda fosfor ve kalsiyum dengesini sağlamaktır. D vitamini ilişkili hastalıklar ise raşitizm, osteoporoz, osteomalazi, hiperparatiroidizm (36, 37). Bununla birlikte, kemik iliği, immün sistem, deri, prostat epiteli ve ince barsak gibi çeşitli hücrelerde hücre çoğalmasını baskıladığı ve farklılaşmayı uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. D vitamininin bu etkilerinin sedef hastalığı, çeşitli kanser grupları, multipl skleroz, diyabet, kan basıncının düzenlenmesi ve kas güçsüzlüğünde etkili olabileceği öne sürülmektedir (36).

D vitamininin renal fonksiyonları da koruduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Kalsitriol'ün, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) oluşumunu baskılayarak ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) yapımını arttırarak böbrekte interstisyel fibrozis gelişimini önlediği görülmüştür (38). Ayrıca, diyaliz öncesi dönemde proteinüriyi anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (39).

2.4.1.a. Kalsimetik Etkiler

1,25(OH)2D, PTH üretiminin güçlü bir negatif düzenleyicisidir. Paratiroid hücreleri üzerindeki vitamin D reseptörü (VDR) kompleksi ile bağlanır ve PTH gen ekspresyonunu down regüle eder, VDR'lerin ekspresyonunu arttırır ve kalsiyum algılayıcı reseptörlerin (CaSR) transkripsiyonunu arttırır (40). Son zamanlarda

yapılan bir araştırma, paratiroid bezlerinin 1- α hidroksilaz ve ayrıca 25-hidroksilazı eksprese ederek D vitamini otokrin sistemi olarak işlev görebileceğini ve bezin PTH üretimini düzenlemek için kendi 1,25(OH)2D'sini üretmesine izin verdiğini göstermiştir (41). Bu, 1,25(OH)2D düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın hafif ila orta derecede KBH'de PTH düzeylerinin neden 25(OH)D düzeyleri ile ters korelasyon gösterdiğini açıklayabilir (42). D vitamini metabolitlerinin uzun süreli eksikliği, paratiroid hücreleri tarafından belirgin bir şekilde azalmış VDR ve CaSR ekspresyonu olduğundan daha yüksek serum kalsiyum seviyelerine ve D vitamini dozlarına ihtiyaç duyulmasına neden olur (40).

Kemiklerde 1,25(OH)2D, pre-osteoklastları olgun osteoklastlar olmaya uyarır. Olgun osteoklastlar, kandaki seviyelerini korumak için kemikten kalsiyum ve fosforu kemikten uzaklaştırır. Osteoblastlar hem 25-hidroksilaz hem de 1- α hidroksilaz enzim sistemlerini eksprese eder ve bağımsız 1,25(OH)2D üreten hücreler olarak işlev görebilir (43). Bu kalsiyum ve fosfor mobilize edici etki, D vitamininin bilinen mineralizasyonu teşvik edici etkisiyle çelişir. D vitamini, bağırsaktan ve böbrek tübüllerinden kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak hem kalsiyum hem de fosfor konsantrasyonlarını kan ve hücre dışı sıvıda yükseltir. Kalsiyum ve fosfordaki bu artış, net kemik mineralizasyonu ile sonuçlanır. Birkaç çalışma, 25(OH)D seviyeleri ile raşitizm ve kemik mineral yoğunluğu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (44).

2.4.1.b. Non-Kalsimetik Etkiler

İnsan genomunun yaklaşık %3'ünün 1,25(OH)2D tarafından düzenlendiği tahmin edilmektedir (45). D vitamininin genomik etkilerine, retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer gibi davranan VDR aracılık eder. Bu heterodimer, gen transkripsiyonunun aktivasyonuna veya baskılanmasına neden olan hedef genlerin promotör bölgesi içindeki D vitamini yanıt elemanları (VDRE) adı verilen spesifik DNA dizileri ile etkileşime girer. Bu, iki ana hücresel işlevi, proliferasyonu ve farklılaşmayı düzenler (46). Pankreas adacıkları, prostat gibi birçok doku; kolon, meme, makrofajlar, malign ve immün hücreler ve vasküler düz kas hücreleri, 1- α -hidroksilaza sahiptir ve lokal olarak 1,25 (OH)2D üretebilirler (47). Bu,

1,25(OH)2D'nin kanserleri önlemede, doğal ve kazanılmış bağışıklığı modüle etmede, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve insülin salınımı gibi endokrin sistemleri etkilemede bir rol oynadığını ortaya koydu (48, 49). Epidemiyolojik çalışmalar ayrıca D vitamini eksikliğinin kanser, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve diyabet ile ilişkili olduğunu ortaya koydu (49, 50).

Ekstrarenal 1- α -hidroksilaz aktivitesi, substrat 25(OH)D'nin mevcudiyetine bağlıdır ve renal 1,25(OH)2D üretimini kontrol eden hormonlardan etkilenmez.

D vitamini verilmesinin, kardiyak etkilerinin olduğu saptanmıştır. PTH seviyesi yüksek olan diyaliz hastalarında verilen kalsitriol'ün, kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği, miyokard hipertrofisini geriletmediği ve QT dispersiyonunda azalmaya neden olduğu saptanmıştır (51, 52). Ayrıca, kalsitriol'ün mineral metabolizmasındaki etkilerinden bağımsız olarak renin yapımını düzenlediği, vitamin D reseptörü (VDR) olmayan deneklerde renin ve anjiyotensin II yapımının 7 kat daha fazla olduğu, sonuçta sıvı alımında artış, hipertansiyon ve kalpte hipertrofiye neden olduğu görülmüştür (48).

2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve D Vitamini

KBH olan hastaların çoğunluğunda vitamin D eksikliği mevcuttur. Bu oran diyalize girmeyen hastalarda % 86, hemodiyalize girenlerde % 93 olarak saptanmıştır (42). Bunun patofizyolojisi ve nedeni henüz tam bilinmemektedir. Ancak nefrotik düzeyde proteinüri ve idrarla vitamin D bağlayan protein kaybı katkıda bulunan faktörlerdir (53). Diğer olası nedenler arasında yetersiz beslenme ve malnütrisyon da bulunmaktadır (50). Bunlarla birlikte hiperürisemi, metabolik asidoz ve diğer üremik toksinler de 1- α hidroksilaz enzimini baskılamaktadır (50, 54).

KBH'da 1,25(OH)2D3 eksikliği nedenleri;

1. 1- α hidroksilaz aktivitesinin azalması (böbrek kitlesinin azalmasına bağlı)
2. 1- α hidroksilazın baskılanması (hiperürisemi, metabolik asidoz, üremik toksinler vs.)

3. Azalmış 25(OH)D3 düzeyi (beslenmeyle alım azlığı, proteinüriden dolayı kayıp, ciltte üremi nedeniyle 7-dehidrokolesterol fotoizomerizasyonunun azalması)
4. Böbrek megalin ve kubulin seviyelerinin azalması

Epidemiyolojik çalışmalar, düşük 25(OH)D3 ve 1,25 (OH)2D3 düzeylerinin, KBH ve Son Dönem Böbrek Hastalığı olan hastalarda hastalığın ilerlemesi ve ölümün bağımsız belirteçleri olduğunu ortaya koymuştur (54, 55). Melamed ve arkadaşları, Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi bağlantılı Medicare iddia dosyalarından alınan verileri kullanarak düşük 25(OH) D3 düzeylerinin SDBH insidansına katkısını değerlendirdi. 25(OH)D seviyeleri <15 ng/ml, çok değişkenli ayarlamadan sonra SDBH için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (56). Ravani ve arkadaşları KBH'lı 168 yetişkin hastayı 6 yıl boyunca takip etti. Hastaların 48'i diyalize başladı ve ortalama 4 yıllık takipten sonra 68'i öldü. 25(OH)D3 hem ölüme kadar geçen süreyi hem de son dönem böbrek hastalığını çok değişkenli düzeltmeden sonra tahmin etmiştir (57).

Aktif D vitamini kullanımı, kronik böbrek hastalığının daha yavaş ilerlemesi ve yetişkin KBH ve SDBH hastalarında iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (58, 59). Artık yetişkinlerde aktif D vitamini tedavisinin albuminüri üzerindeki etkisini değerlendiren birkaç randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır (60, 61). Agarwal ve arkadaşları, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada oral Paricalcitol'ün güvenliliğini ve etkililiğini değerlendirdi. Sekonder hiperparatiroidizmi (SHPT) olan KBH Evre 3-4 hastaları, oral Paricalcitol veya plaseboya randomize edildi ve 24 hafta izlendi. Paricalcitol alan hastalarda (yaş, cinsiyet, ırk, diabetes mellitus, hipertansiyon veya ACEI/ARB kullanımından bağımsız olarak) proteinüride azalma olasılığı daha yüksekti (OR=3.2, %95 GA 1.5-6.9) (39).

Tip 2 diyabeti ve proteinürisi olan 281 denekte Paricalcitol'ün (1 ve 2 µg) büyük, randomize, plasebo kontrollü bir çalışması olan VITAL çalışması, plaseboya kıyasla proteinüride doza bağımlı bir azalma ile idrar albumin kreatinin oranlarında

anlamli azalma gosterdi (62). KDOQI'nin oncesi yonergeleri, 25(OH)D seviyelerinin Evre 3-4 KBH olan hastalarda olcülmesini, yalnızca PTH seviyeleri KBH evresi için hedef aralıgım üzerinde olduğunda önermişti. En yeni KDOQI ve KDIGO kılavuzları, Evre 2-5 KBH'lı çocuklarda yılda bir kez 25(OH)D düzeylerinin ölçülmesini önermektedir (63, 64). KDOQI ya göre ergokalsiferol (D2) ile kolekalsiferol (D3) arasında birinin diğerine üstünlüğünü kanıtlayacak yeterli veri yoktur. Holick ve arkadaşları, 68 sağlıklı yetişkin üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, 1000 IU D3 vitamini veya 1000 IU D2 vitamini veya 500 IU D2 vitamini artı 500 IUD3 ile desteklendiğinde 25 (OH)D seviyelerinde hiçbir fark göstermedi (65). Heaney ve arkadaşları, 33 sağlıklı, beyaz ırktan yetişkin üzerinde yapılan tek kör, randomize kontrollü bir çalışmada haftalık 50.000 IU D2 ile 50.000 IU D3'ü karşılaştırdı. Kolekalsiferol grubunda yağ dokusunda daha yüksek pik 25 (OH)D düzeyleri ve daha yüksek kalsiferol içeriği bulundu (66). Ayrıca deneysel çalışmalar, düşük dozlardaki aktif D vitamini analoglarının aort kalsifikasyonuna karşı koruduğunu, kardiyak/vasküler yeniden şekillenmeyi önlediğini, sol ventrikül hipertrofini tersine çevirdiğini, miyokardiyal renin aşırı ekspresyonunu iyileştirdiğini ve kan basıncını düşürdüğünü göstermektedir (66, 67).

Aktif D vitamini hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye neden olabilir. Diyaliz hastalarında 1,25(OH)2D3 seviyeleri, karotis arter intima media kalınlığı (cIMT), karotis arter sertliği ve karotis arter kalsifikasyonları (CAC) ile koreledir. cIMT ve CAC skorları, hem düşük hem de yüksek 1,25(OH)2D seviyelerinde anlamlı olarak daha yüksekti (68). Bu durum bu bileşiklerin kullanımı için dar bir terapötik pencere önerir.

2.4.2.a. Vitamin D ve Glukoz Metabolizması

D vitamini sadece kemik ve mineral metabolizmasında önemli bir faktör değildir., Bununla birlikte glikoz homeostazisi ve insülin direnci dahil olmak üzere birçok önemli olayla bağlantılı güçlü bir immünomodülatördür. D vitamini eksikliğinin hem insan hem de hayvan modellerinde insülin sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir. Mevcut kanıtlar D vitamini ile ilişkili çeşitli gen polimorfizmleri ve D vitamini ile ilişkili metabolik ve bağışıklık yolları dahil olmak üzere insülin

direncinin patogenezinde D vitamininin rolünü göstermektedir (69).

KBH'de glukoz metabolizmasında da sıklıkla bozukluk bulunmaktadır (70). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda insülin duyarlılığında bozukluklar (insülin direnci) gösterilmiştir. SDBY olan hastalarda iskelet kasında insülin aracılı glukoz alımında azalma mevcuttur (71).

İnsülin direnci ve bununla ilişkili meydana gelen metabolik bozukluklar, kronik böbrek hastalığının bilinen komplikasyonlarından biridir. KBH'de insülin direncinin etiyojisi, D vitamini eksikliği, obezite, metabolik asidoz, inflamasyon ve insülin-reseptör sinyal yolunda kazanılmış bozukluklara yol açan üremik toksinlerin birikimi gibi nedenlerle muhtemelen multifaktöriyeldir. Son dönem böbrek hastalığında önemli bir sonuç, tamamen yetersiz besin alımından kaynaklanmayan somatik ve visseral protein depolarının kaybıyla karakterize, yaygın olarak gözlenen bir metabolik dengesizlik durumu olan üremik protein enerji israfının patogenezindeki rolüdür. Genel popülasyonda insülin direnci, hızlandırılmış protein katabolizması ile ilişkilendirilmiştir. SDBY hastaları arasında, DM'si olmayan SDBY hastalarına kıyasla tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında kas protein yıkımının arttığı gözlenmiştir. DM veya şiddetli obezite yokluğunda, İnsülin direnci diyaliz hastalarında tespit edilebilir ve inflamasyon kontrol edildikten sonra bile artmış kas proteini yıkımı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu sürece ubiquitin-proteazom yolunun aracılık ettiği görülmektedir. SDBY'de protein enerji israfının yüksek prevalansı ve bunun olumsuz klinik sonuçlarla kesin ilişkisi göz önüne alındığında, İnsülin direnci SDBY popülasyonunda müdahale için önemli bir değiştirilebilir hedefi temsil edebilir (70). Aynı zamanda, 1,25-(OH)2D3'ün pankreatik beta hücresinde insülin salgılanmasını etkilediğine dair kanıtlar da mevcuttur; bu etkiyi esas olarak hücre içi serbest Ca²⁺ konsantrasyonundaki hızlı bir artış sağlamaktadır (72).

2.4.2.b. Vitamin D ve İnflamasyon

KBH multisistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır (73). Normal koşullarda inflamasyon, çeşitli zararlı uyarılara karşı verilen koruyucu ve fizyolojik bir yanıt

olarak görülmektedir. Ancak, kronik böbrek hastalığı gibi bazı kronik bozukluklarda inflamasyon uyumsuz, kontrolsüz ve kalıcı hale gelebilir. Yapılan çalışmalarda evre 3 KBH'den daha yüksek evrelerde olan hastaların yarısından fazlasında artan CRP seviyesi ortaya konmuştur (74). Dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda sonuçları tahmin ettiğinden, inflamasyon, beslenme ve farmakolojik müdahaleler için gelecekte mantıklı bir tedavi hedefi olabilir (75). Bu durum da hastalarda artan morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (76). Bağışıklık sisteminde, monositlerde üretilen vitamin D3'ün proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek immünomodülatör özelliklere sahip olduğu ortaya konmuştur (77).

D vitamininin iki formunun, 1,25(OH)(2)D(3) ve 25(OH)D(3), insan monositleri tarafından fizyolojik konsantrasyonlarda lipopolisakkarit(LPS) ile indüklenen p38 fosforilasyonunu, IL-6 ve TNF- α üretimini doza bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. D vitamini tedavisi ile, MAPK fosfataz-1 (MKP-1) ekspresyonu insan monositlerinde ve murin kemik iliği türevli makrofajlarda (BMM) önemli ölçüde artmıştır. D vitamini reseptörünün artan bağlanması ve murin ve insan MKP-1 promotörlerinin tanımlanan D vitamini yanıt elementinde artan histon H4 asetilasyonu gösterilmiştir. Ayrıca, MKP1(-/-) farelerden elde edilen BMM'de, LPS ile indüklenen p38 fosforilasyonunun D vitamini ile inhibisyonu tamamen ortadan kalkmıştır. MKP-1(-/-) farelerden elde edilen BMM tarafından LPS ile indüklenen IL-6 ve TNF- α üretiminin D vitamini ile inhibisyonu, vahşi tip farelere kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Sonuçta, MKP-1'in D vitamini tarafından yukarı regülasyonunu, D vitamininin monositlerde/makrofajlarda LPS ile indüklenen p38 aktivasyonunu ve sitokin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokölü

Çalışmaya alınmak üzere Gaziantep Üniversitesi Tıp Faköltesi (GÜTF) Nefroloji Polikliniği'ne 2018-2023 yılları arasında gelen vitamin D bakılan tüm kronik böbrek hastalığı bulunan hastalar tarandı. Vitamin D bakılan kronik böbrek hastalığı bulunan ve aşağıdaki kriterleri karşılayan 160 hasta çalışmaya alındı. Vitamin D düzeyi olmayan, proteinüri miktarına ulaşamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastane veri tabanından çalışmaya dahil edilmek üzere hastaların; yaş, cinsiyet, ek hastalık (diyabet, hipertansiyon vs), GFR, vitamin D, kalsiyum, fosfor, PTH, Hba1c, CRP, albümin, proteinüri miktarı ve diyalize girip girmediği bilgilerine ulaşıldı.

Hastaların GFH değerleri; hastanın yaş, cinsiyet, ırk ve serum kreatinin değerleri kullanılarak bilgisayar destekli CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formölü ile hesaplanmıştır.

Hastaların proteinüri miktarı spot ya da 24 saatlik idrarda mikro total protein düzeyleri hesaplanarak miligram(mg) olarak hesaplanmıştır.

Vitamin D düzeyi hastanede bakılan ilk değer olarak alınmış replasman sonrası takipler düzenli olmadığı için çalışmaya alınmamıştır. Diğer laboratuvar parametreleri vitamin D düzeyinin alındığı tarihlerdeki değerlerdir. Vitamin D düzeyi hastane laboratuvarında <10ng/ml, 10ng/ml ile 20ng/ml arası değerler sayıyla ve .> 20ng/ml olarak verildiği için çalışmamızda üç gruba ayrılmıştır.

3.2. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Klinik ve tedavi verilerinin ulaşılabilir olması
2. 18 yaşından büyük olmalı
3. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar olmalı
4. Vitamin D3 düzeyi mevcut olan hastalar

3.3. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Verilerine ulaşamayan hastalar
2. 18 yaş ve altı hastalar

3.4. Verilerin Toplanması

Çalışmaya alınan tüm hastaların verilerine retrospektif olarak hastanenin veri tabanı kullanılarak ulaşılmıştır.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı; Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12/07/2023 tarihinde 2023/193 no'lu karar ile onaylanmıştır.

3.6. İstatistiksel Yönetim

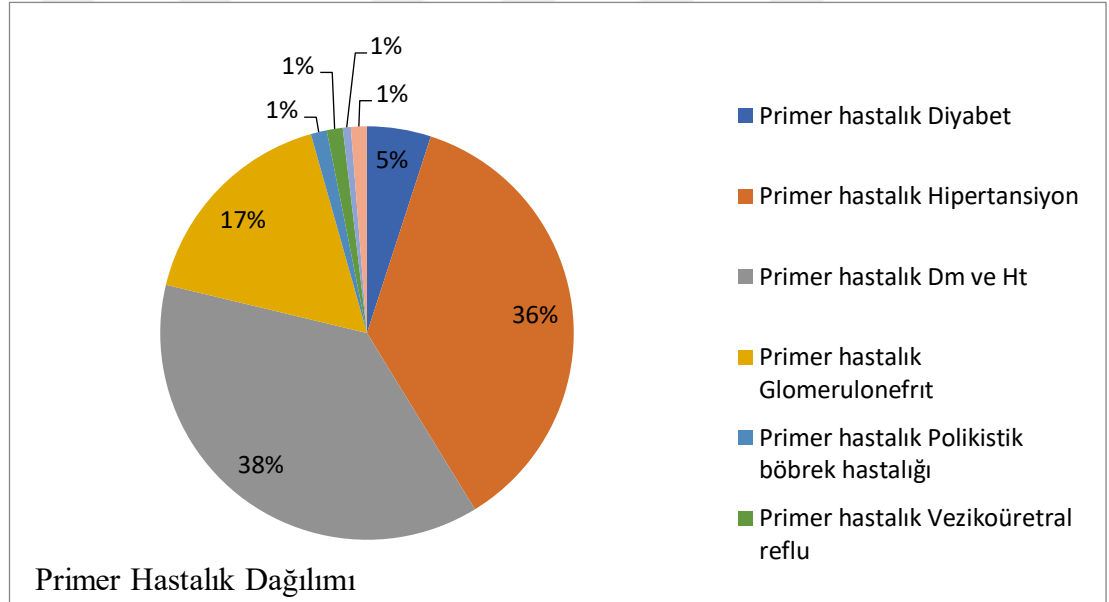
Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk teti ile test edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin 3 grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen 160 hastanın 82'si(%51.2) erkek, 78'i(%48.8) kadındı. Hastalar içerisinde 8 (%5) hastada diyabet, 58(%36.3) hastada hipertansiyon, 60(%37.5) hastada hem diyabet hem hipertansiyon, 27(%16.9) hastada glomerülonefrit, 2 (%1.3) hastada polikistik böbrek hastalığı, 2(%1.3) hastada vezikoureteral reflü ,1(%0.6) hastada malignite ve 2 (%1.3) hastada nefrolitiazis mevcuttu.

Şekil 4.1. Primer Hastalık Dağılımı



Vitamin D seviyesi 10'dan düşük olan hasta sayısı 68(%42.5), 10 ile 20 arası olan hasta sayısı 62 (%38.8) ve 20'den büyük olan 30(%18.8) hasta vardı. Hastaların 13'ünün (%8.1) diyaliz ihtiyacı vardı. 147 (%91.9) diyaliz gereksinimi yoktu (Tablo4.1).

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	82	51,2
	Kadın	78	48,8
Primer Hastalık	Diyabet	8	5,0
	Hipertansiyon	58	36,3
	DM ve HT	60	37,5
	Glomerülonefrit	27	16,9
	Polikistik Böbrek Hastalığı	2	1,3
	Vezikoüreteral Reflü	2	1,3
	Malignite	1	0,6
	Nefrolitiazis	2	1,3
Vitamin D	10'dan düşük	68	42,5
	10-20 arası	62	38,8
	20'den büyük	30	18,8
Diyaliz Durumu	Var	13	8,1
	Yok	147	91,9

4.2. Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Hastaların yaş ortalaması $58,33 \pm 15,41$ olarak bulundu. Hastaların glomerüler filtrasyon hızı ortalaması $49,88 \pm 30,35$ olarak bulundu. Kalsiyum düzeyleri ortalaması $9,95 \pm 5,8$ olarak görüldü. Parathormon düzeyleri ortalaması $142,12 \pm 146,19$ olarak saptandı. Albümin düzeyi ortalaması $37,05 \pm 5,62$ olarak saptandı. Proteinüri miktarı $2117,01 \pm 3917,05\text{mg}$ olarak saptandı. Fosfor düzeyi

3,71 ± 1,7 olarak görüldü. Hb1c ortalaması 6,61 ± 1,9 olarak bulundu. C-reaktif protein (CRP) ortalaması 22,09 ± 35,25 olarak saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Laboratuvar Özellikleri

	n	Ort±St.Sapma	Medyan (Min-Max)
Yaş	160	58,33 ± 15,41	60 (19 -93)
GFH	160	49,88 ± 30,35	44 (1 -158)
Kalsiyum	160	9,95 ± 5,8	9,6 (6,3 -82)
Parathormon (PTH)	158	142,12 ± 146,19	91,5 (4,4 -962)
Albümin	160	37,05 ± 5,62	38 (15 -48)
Proteinüri (mg)	160	2117,01 ± 3917,05	830 (55 -34153)
Fosfor	160	3,71 ± 1,7	3,5 (1,3 -22)
Hb1c	160	6,61 ± 1,9	5,9 (3,9 -15,6)
C-Reaktif Protein (CRP)	160	22,09 ± 35,25	9,5 (1 -240)

4.3. Laboratuvar Özelliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

GFH'ye göre KBH evreleri ile vitamin D3 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.235) (Tablo 4.3).

Yine primer hastalık ile vitamin D3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.447) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Vitamin D3 Düzeyi ile GFH'ye Göre KBH Evrelerinin Karşılaştırılması

		Vitamin D			P
		<10	10-20	>20	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Evre	1	12 (17,6)	6 (9,7)	2 (6,7)	0,235
	2	13 (19,1)	6 (9,7)	5 (16,7)	
	3	25 (36,8)	26 (41,9)	17 (56,7)	
	4	12 (17,6)	19 (30,6)	4 (13,3)	
	5	6 (8,8)	5 (8,1)	2 (6,7)	

Tablo 4.4. Vitamin D Seviyeleri ile Primer Hastalık İlişkisi

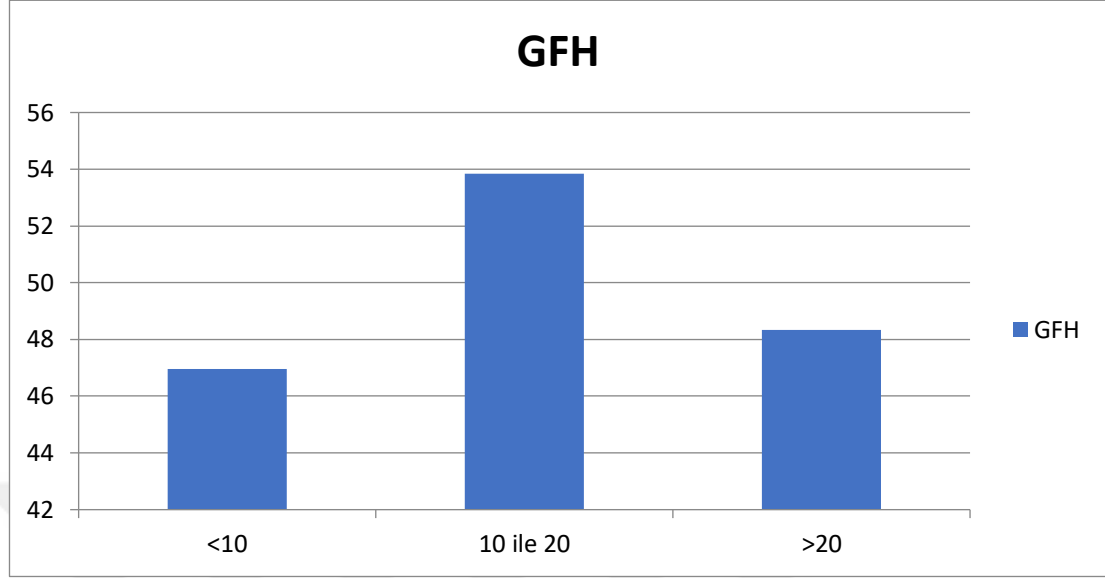
		Vitamin D			P
		<10	10-20	>20	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Primer hastalıklar	Diyabet	3 (4,4)	4 (6,5)	1 (3,3)	0,447
	Hipertansiyon	24 (35,3)	25 (40,3)	9 (30)	
	DM ve HT	25 (36,8)	23 (37,1)	12 (40)	
	Glomerülonefrit	14 (20,6)	8 (12,9)	5 (16,7)	
	Polikistik Böbrek Hastalığı	0 (0)	1 (1,6)	1 (3,3)	
	Vezikoureteral Reflü	0 (0)	1 (1,6)	1 (3,3)	
	Malignite	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	
	Nefrolitiazis	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)	

Tablo 4.5. Vitamin D Düzeyleri ile Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırması

	Vitamin D			
	<10 (n=68)	10-20 (n=62)	>20 (n=30)	P
Yaş	56,82 ± 15,39	58,4 ± 15,07	61,6 ± 16,15	0,102
GFH	46,96 ± 36,07	53,84 ± 26,69	48,33 ± 22,16	0,061
Kalsiyum	10,37 ± 8,85	9,56 ± 0,77	9,77 ± 1	0,020 *
Parathormon	163,66 ± 139,97	136,59 ± 161,66	105,28 ± 120,45	0,024 *
Albümin	35,29 ± 5,95	37,82 ± 4,94	39,43 ± 5,11	0,001 *
Proteinüri miktarı(mg)	3791,35 ± 5474,48	1022,56 ± 1099,04	583,7 ± 880,61	0,001 *
Fosfor	3,82 ± 0,87	3,73 ± 2,49	3,4 ± 0,92	0,025 *
Hba1c	6,84 ± 2,19	6,63 ± 1,86	6,05 ± 1	0,422
CRP	31,75 ± 44,69	18,52 ± 28,19	7,57 ± 7,85	0,001 *

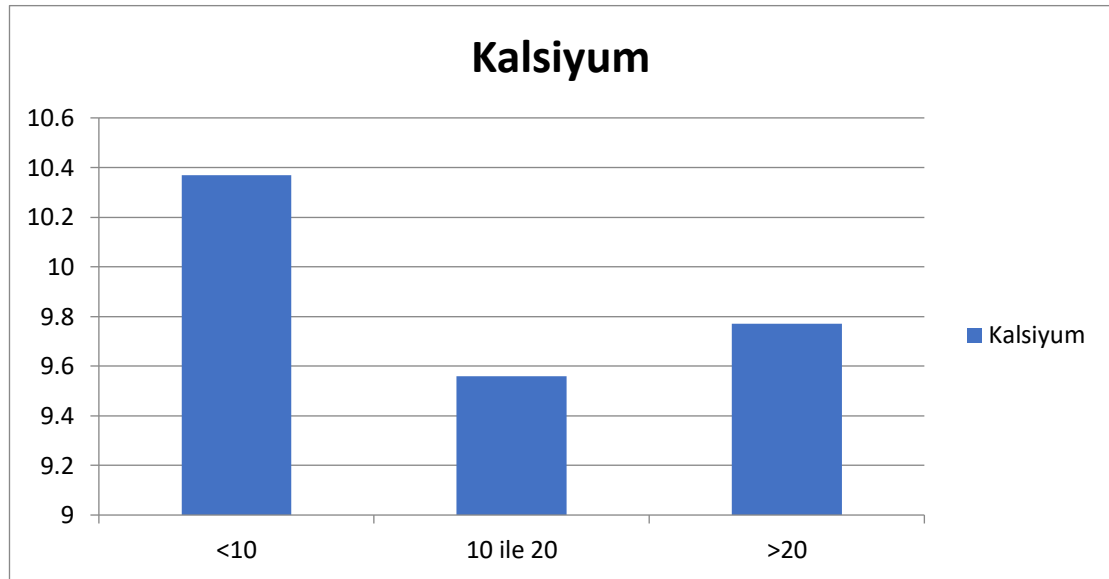
Hastaların yaşı ile vitamin D3 seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0.102). Hastaların glomerüler filtrasyon hızı ile vitamin D3 seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0.061) (Şekil 4.2).

Şekil 4.2. Vitamin D Seviyelerine Göre GFH Değerleri



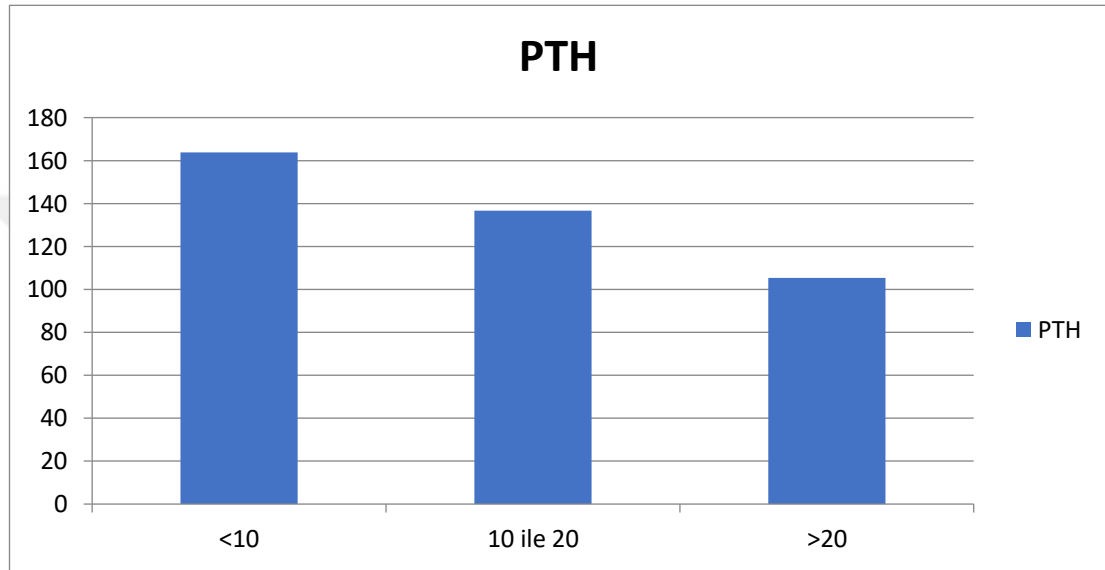
D vitamini değerleri 10'dan düşük olan grubun kalsiyum değerleri 20'den büyük olan gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,006$). D vitamin düzeyi 10-20 arası olanlarla 20 den büyük olanlar arasında ve 10'dan düşük ve 10-20 arası olanlarla kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,142$, $p=0,117$).

Şekil 4.3. Vitamin D Seviyelerine Göre Kalsiyum Değerleri



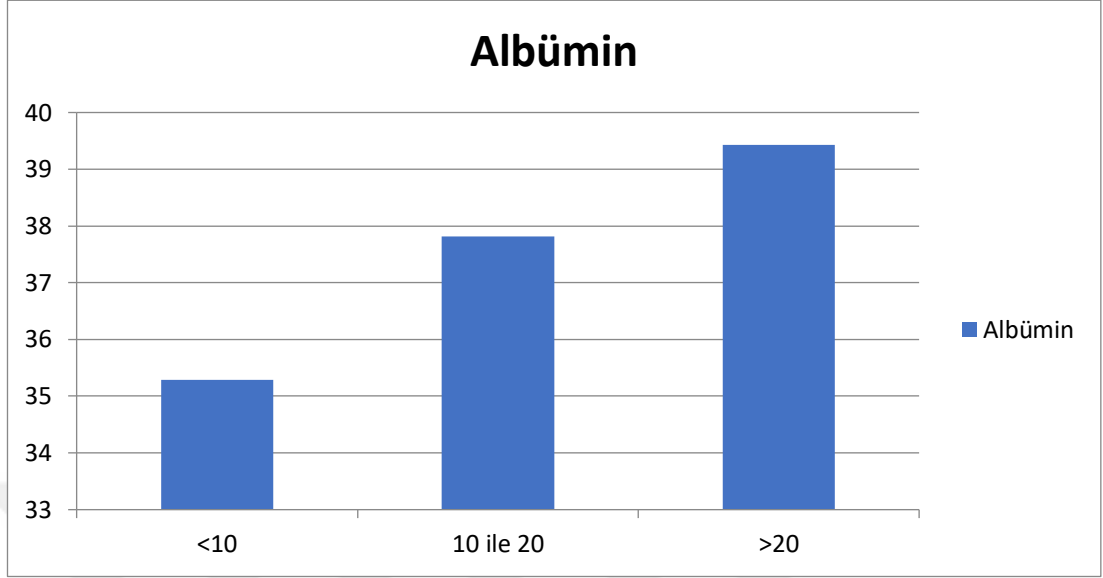
D vitamini deęerleri 10'dan dūřuk olan grubun parathormon deęerleri 20'den būyūk olan gruptan anlamlı derecede yūksek bulunmuřtur ($p=0,007$). D vitamin dūzeyi 10-20 arası olanlarla 20'den būyūk olanlar arasında ve 10'dan dūřuk ve 10-20 arası olanlarla parathormon dūzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmamıřtır ($p=0,127$, $p=0,156$).

şekil 4.4. Vitamin D Seviyelerine Gōre PTH Değerleri



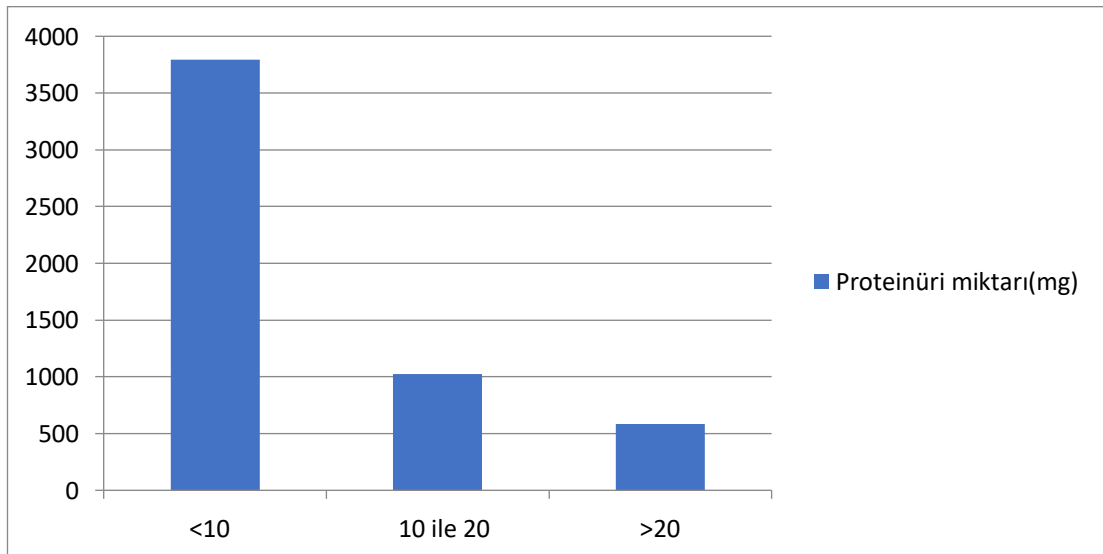
D vitamini deęerleri 10'dūřuk olan grubun albūmin deęerleri ile 10-20 arasında olan grup ve 20'den būyūk olan gruptan anlamlı derecede dūřuk bulunmuřtur ($p=0,017$, $p=0,001$). Vitamin D dūzeyi 10-20 arası olanlarla 20'den būyūk olanlar arasında albūmin bakımından anlamlı farklılık bulunmamıřtır ($p=0,075$).

Şekil 4.5. Vitamin D Seviyelerine Göre Albümin Değerleri



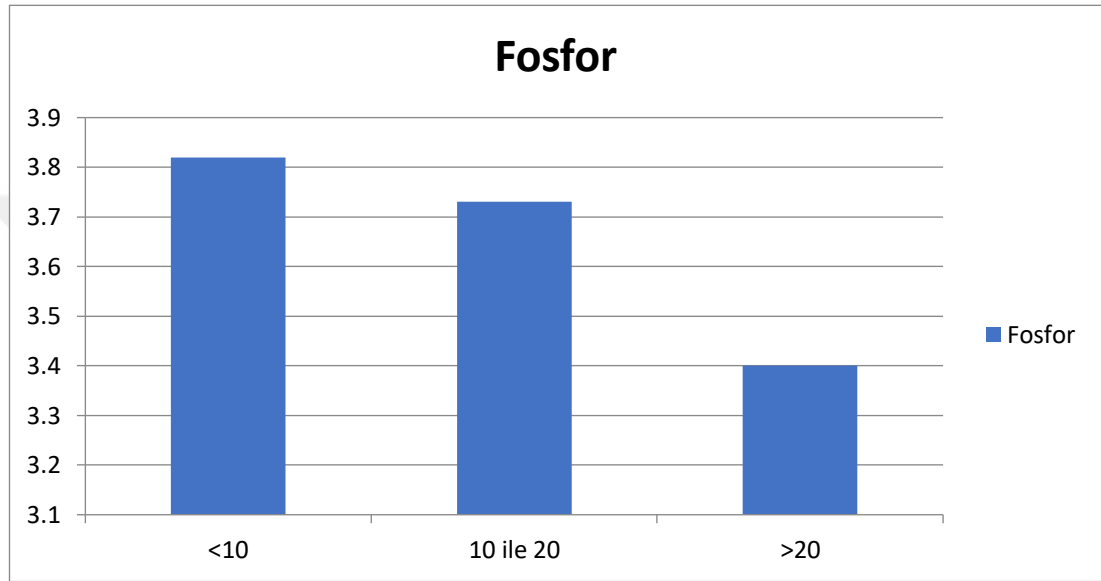
Proteinüri miktarı vitamin D düzeyi 10'dan düşük olan grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$, $p=0,001$). D vitamini düzeyi 10-20 arası olanların proteinüri miktarı D vitamini düzeyi 20'den büyük olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,042$).

Şekil 4.6. Vitamin D Seviyelerine Göre Proteinüri Dağılımı



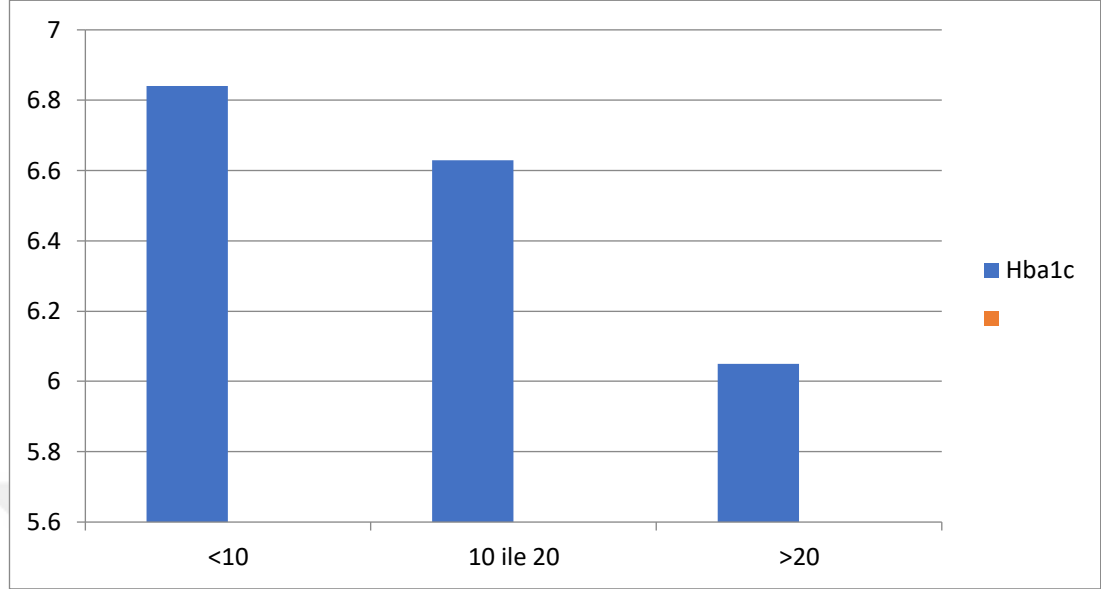
D vitamini deęerleri 10'dan dūřuk olan grubun fosfor deęerleri ile 20'den būyūk olan grubun ve vitamin D3 seviyesi 10'dan dūřuk olan grubun fosfor seviyesi 10-20 arası olan gruptan anlamlı derecede yūksek saptanmıřtır ($p=0,024$, $p=0,024$). D vitamin dūzeyi 10-20 arası olanlarla 20'den būyūk olanlar arasında fosfor bakımından anlamlı farklılık bulunmamıřtır ($p=0,656$).

şekil 4.7. Vitamin D Seviyelerine Gōre Fosfor Değerleri



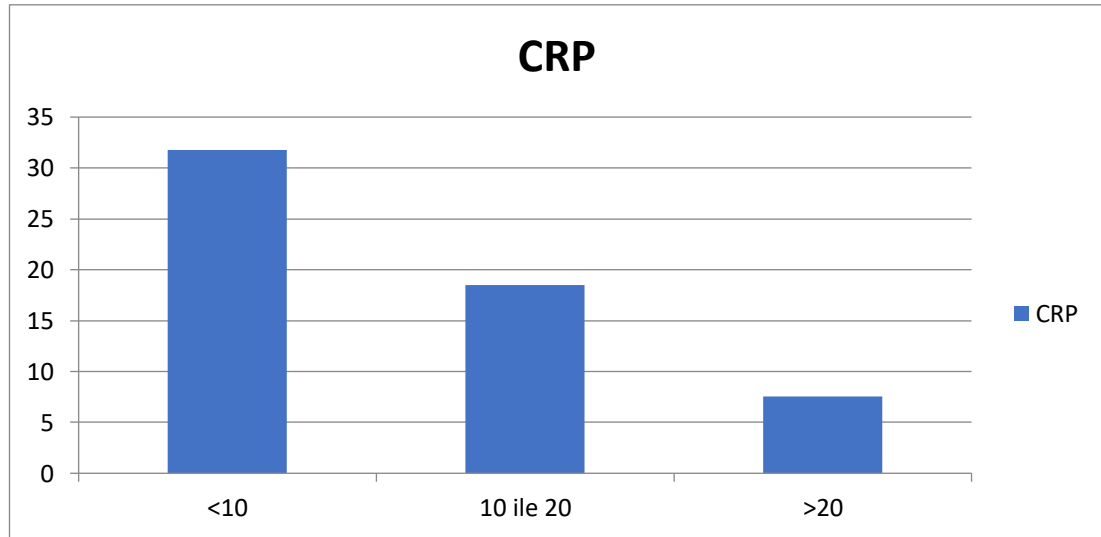
Hastaların HbA1c seviyesi ile vitamin D seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,422$).

Şekil 4.8. Vitamin D Seviyelerine Göre HgA1c Değerleri



CRP seviyesi vitamin D3 düzeyi 10'dan düşük olan grupta 10-20 arası ve 20'den büyük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,020$, $p=0,001$). D vitamini düzeyi 10-20 arası olanların CRP seviyesi D vitamini düzeyi 20'den büyük olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,011$).

Şekil 4.9. Vitamin D Seviyelerine Göre CRP Değerleri



Tablo 4.6. Cinsiyet ve Diyalizin D Vitamini ile İlişkisi

		Vitamin D			P
		10'dan düşük	10-20 arası	20'den büyük	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	27 (39,7)	39 (62,9)	16 (53,3)	0,029*
	Kadın	41 (60,3)	23 (37,1)	14 (46,7)	
Diyaliz Durumu	Var	8 (11,8)	3 (4,8)	2 (6,7)	0,335
	Yok	60 (88,2)	59 (95,2)	28 (93,3)	

p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Vitamin D düzeyleri ile diyaliz durumu arasında ilişki saptanmadı(p=0,335). Hastaların cinsiyeti ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu(p=0,029). D vitamini seviyesi 10'dan düşük olan grupta 41 kadın mevcuttu (%60,3). 10-20 arası olan grupta 39 erkek mevcuttu (%62,9). Vitamin D seviyesi 20'den büyük olan grupta erkek sayısı fazla olmasına rağmen değerler birbirine yakındı.

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH) önemli bir toplum sorunudur. Yapılan çalışmalarda KBH'nin ilerlemesinin ve birçok kardiyovasküler komplikasyonunun vitamin D eksikliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Her ne kadar ileri yaş vitamin D eksikliği riskinin artmasıyla ilişkili olsa da aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 20.023 uygun denekten 2880 ofis çalışanı elektronik veri tabanından taranmış olup rastgele seçilmiştir. Bu çalışmada tüm yaşlarda kadınlarda vitamin D eksikliği ön plandaydı($p < 0,001$). Bu çalışmada yaş azaldıkça vitamin D eksikliği insidansında belirgin bir artış görüldü ve insidans en düşük yaşlı yaş grubunda (56-65) ve en yüksek genç yaş grubunda (26-35) saptandı ($p < 0,001$). (78).Bizim çalışmamızda ise hastaların yaşı ile vitamin D seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.102$). Bunun nedeni çalışmadaki hasta sayısının yeterli olmaması, günümüzde kapalı mekanlarda kalma eğilimi, gençler arasında kozmetik nedenlerden dolayı güneş koruyucu kullanılması, hastaların daha önce vitamin D takviyesi alıp almadığının bilinmemesi ve çalışmamızda yer alan grubun genel olarak kronik böbrek hastalığı olan ileri yaş hasta grubu (ortalama yaş=58,33 ± 15,41) olması nedeniyle dağılımın homojen olmaması ile ilişkilendirilebilir. Katılımcıların cinsiyeti ile vitamin D seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulundu($p=0,029$) Vitamin D seviyesi 10'dan küçük olan grupta 68 hastanın 47'si kadındı (%60.3).

Kronik böbrek hastalığı olan veya diyalize giren hastalarda D vitamini eksikliği (< 20 ng/mL) yaygındır. Beslenme, güneş ışığı gibi faktörlerin eksikliğinin yanı sıra, D vitamini eksikliğini etkileyen faktörler arasında ırk, cinsiyet, yaş, obezite ve D vitamini sentezi ve metabolizmasının bozulması yer alır. Serum 1,25(OH)2D seviyeleri ayrıca 25(OH)D eksikliği, renal proksimal tübüler hücreler tarafından 25(OH)D'nin erişilebilirliğinin bozulması, yüksek fibroblast büyüme faktörü (FGF)-23 ve renal fonksiyonelliğin azalması gibi nedenlerden dolayı da giderek azalmaktadır. Bu değişiklikler genel olarak GFH < 60 mL/dk olduğunda başlar.

Bizim çalışmamızda kronik böbrek hastalığının evreleriyle vitamin D seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.235$). Bu da hasta sayımızın yeterli olmaması, her evrede yeterince hasta olmamasıyla ilişkili olabilir. Hastalarımızın çoğu evre 3 ve daha ileri evre olup evre 1 ve 2 sayısı yeterli değildi (116 hasta evre 3-4-5,44 hasta evre 1-2). Yine hastaların kliniğimize başvurmadan önce vitamin D replasmanı alıp almadıkları bilinmediği için bu da çalışmayı etkiledi. Bu konuda daha kapsamlı daha çok hasta ile yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

Proteinüri sadece KBH'yi saptayan parametrelerden biri değildir. Aynı zamanda böbrek hastalığının ilerleyişini ve mortaliteyi de belirleyen önemli bir parametredir. Bu yüzden proteinüriyi azaltacak yaklaşımlar çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda D vitamininin kalsiyum fosfor metabolizması yanında idrarda protein atılımını da etkilediği görülmüştür

Yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada 60 tip 2 diyabet hastası rastgele iki eşit vaka ve kontrol grubuna ayrıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 150 mg/dl'den fazla proteinüri olması,50 ml/ dk'dan büyük glomerüler filtrasyon hızı, serum kreatinin <2 mg/dl ve vitamin D eksiklik veya yetersizliği olması idi. Çalışmadan dışlama kriterleri arasında Ca ve fosfor çarpımı 55 mg üstü olması son 2 ayda vitamin D ve kalsiyum takviyesi alması vardı. Vaka grubundaki 30 hastaya 8 hafta boyunca haftalık 50000 IU vitamin D reçete edildi. Kontrol grubundaki 30 hastaya kontrol grubuna benzer şekilde (8 hafta boyunca haftada bir) plasebo reçete edildi. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırasıyla $62,9\pm 9,3$ ve $62,4\pm 9$ yıldır ($p= 0,85$). Çalışmanın başlangıcında vaka ve kontrol gruplarında ortalama serum D vitamini düzeyi sırasıyla $36,76\pm 19,16$ (nmol/L) ve $32,19\pm 17,76$ (nmol/L) idi ($P= 0,33$). Ancak çalışma sonunda ortalama serum D vitamini seviyesi vaka ve kontrol gruplarında sırasıyla $89,44\pm 34,35$ (nmol/L) ve $38,02\pm 23,90$ (nmol/L) olarak belirlendi ($P=0,0001$). Vaka grubunda ($P= 0,001$) ve kontrol grubunda ($P= 0,02$) çalışma öncesi ve sonrası serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. Vaka ve kontrol grubundaki hastaların ortalama proteinüri düzeyi sırasıyla $962,62\pm 885,99$ mg/gün ve $755,71\pm 640,94$ mg/gün idi ($P= 0,70$). Araştırma sonunda ise sırasıyla $892,24\pm 879,40$ (mg/gün) ve $971,60\pm 940,24$ ($P= 0,48$) olarak

bulunmuştur. Vaka ve kontrol gruplarında çalışma öncesi ve sonrası proteinüri farkı sırasıyla $70,38 \pm 553,71$ ve $215,89 \pm 451,44$ ($P = 0,028$) olup, aralarında anlamlı fark olduğu ortaya çıktı. Sedimantasyon (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri açısından iki grup hasta arasında anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$) (79).

15068 hasta ile yapılan bir çalışmada, 25(OH)D ve proteinüri miktarı değerlendirildi. Proteinüri sıklığının vitamin D düzeyi düşük olan grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$). Proteinüri ile düşük D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, ırk, sigara gibi etkenlerden bağımsız olduğu saptandı (80).

Geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı C6 (TRPC6), podositler tarafından ifade edilen bir yarık diyafram proteinidir. TRPC6 fonksiyon kazanmasına neden olan mutasyonlar otozomal dominant fokal segmental glomerülosekleroza neden olur. Edinilmiş proteinürik böbrek hastalığında glomerüler TRPC6 ekspresyonu artış vardır. Yapılan bir çalışmada Adriamisin kaynaklı nefropati, sıçanlarda TRPC6 mRNA'sını ve protein ekspresyonunu arttırdı ve proteinüriyi indükledi. 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25-D3) ile tedavi, TRPC6 ekspresyonunu normaleştirdi ve proteinüriyi azalttı (81).

Molina ve arkadaşları diyaliz yapmayan 101 KBH hastasını 666 IU/gün oral kolekalsiferol ile tedavi etmiş ve idrar albümin/kreatinin oranı (AKO) 6 ayda 284'ten (189-425) 167 mg'a (105-266) düşmüştür (82).

Wu ve arkadaşları kalsitriol'ün oral dozunun (0,25 µg, haftada üç kez) KBH hastalarında tedavinin 8, 16 ve 24. haftalarında proteinüriyi anlamlı düzeyde azalttığını gösterdi (başlangıca göre $p < 0,05$). Haftada iki kez 0,5 µg kalsitriol dozajının, IgA nefropatili hastalarda proteinüriyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (83).

VITAL çalışması diyabetik hastalarda bir RAAS inhibitörüne 2 µg/gün parikalsitol eklenmesinin antiproteinürik etkisini doğrulamıştır: bu sinerjistik etki, rezidüel albüminüride %18 ila -%28 arasında bir azalmayı garanti etmiştir ($p =$

0,014 plaseboya karşı). Kronik böbrek hastalığında parikalsitol ve endotelial fonksiyon (PENNY) çalışmasında 2 µg/gün ve 12 haftalık parikalsitol, evre 3-4 KBH'li bireylerde vasküler düz kas ve kardiyovasküler damarlarda vazodilatasyonu teşvik etmiştir. Aperiis ve arkadaşları diğer GN tiplerine sahip hastalarla karşılaştırıldığında diyabetik nefropatili hastalarda daha iyi bir yanıt olsa bile, günde 1-2 µg Paricalcitol'ün glomerüler hasarı olan hastalarda proteinürüiyi iyileştirebildiğini gösterdi (84).

Tiryaki Ö ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada D vitamini aktivatörlerinin RAAS inhibitörü ile kombine kullanılması diyabetik nefropatili hastalarda proteinürüiyi azaltmada ek faydası gösterilmiştir (85).

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde D vitamini ile proteinüri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Proteinüri miktarı, vitamin D düzeyi 10'dan düşük olan grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001, p=0,001). D vitamini düzeyi 10-20 arası olanların proteinüri miktarı D vitamini düzeyi 20'den büyük olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,042).

D vitamininin bilinen etkileri dışında inflamasyonda da rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. 294.970 beyaz İngiliz kökenli katılımcı ile yapılan bir çalışmada doğrusal ve doğrusal olmayan Mendel randomizasyon (MR) analizleri kullanılarak D vitamini durumu ile CRP arasındaki ilişkinin nedenselliği ve yönü araştırıldı. Araştırma sonucunda doğrusal olmayan MR analizinde, genetik olarak tahmin edilen serum 25(OH)D'nin serum CRP ile bir ilişkisi vardı (86). Bizim çalışmamızda da CRP seviyesi, vitamin D düzeyi 10'dan düşük olan grupta 10-20 arası ve 20'den büyük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,020, p=0,001). D vitamini düzeyi 10-20 arası olanların CRP seviyesi D vitamini düzeyi 20'den büyük olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,011).

Bazı çalışmalarda D vitamini ile insülin direnci arasında ilişki olduğu, D vitamini eksikliğinin insülin direnci aracılığıyla diyabet gelişimine neden olduğu

ortaya konmuştur. 65 tip 2 diyabet hastasının alındığı bir çalışmada hastaların eş zamanlı HbA1c ve D vitamini seviyelerine bakılmış ve HbA1c ve D vitamini seviyesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (87). Yine Batı İran'da 102 diyabet hastası ile yapılan bir çalışmada D vitamini ile HbA1c arasında ters doğrusal bir ilişki saptanmıştır (88). NHANES III çalışmasında, 25(OH)D düzeyi ile diyabet ve insülin direnci arasında ters bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (89). Bizim çalışmamızda hastaların HbA1c seviyesi ile vitamin D seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,422$). Çalışmamızda insülin değeri bakılmamış olup HOMA-IR hesaplanamamıştır. Ancak çalışmamıza alınan hastaların hepsi diyalize giren ve/veya girmeyen renal yetmezlikli hastalar olduğu için HbA1c ölçümü bu noktada yanıltıcı olabilir. Çünkü üremik ortam, diyalize ve sık kan örneklerine bağlı kan kayıpları, hemodiyalizde eritrositlerin yaşam süresinde azalmaya sebep olur. HbA1c, aynı zamanda hemodiyalizdeki eritropoetin tedavisi, eritrosit transfüzyonlarına ve eritrositlerin yaşam süresindeki azalmaya bağlı olarak azalır. HbA1c düzeyleri, teorik olarak eritrositlerin yaşam süresindeki azalma ile birlikte oluşan anemiye bağlı olarak baskılanır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KBH olan hastalarda D vitamini eksikliğinin artmış FGF-23 salınımı, malnütrisyon, idrarla vitamin D bağlayan protein kaybı, metabolik asidoz ve hiperürisemi gibi faktörlere bağlı 1-a hidroksilaz baskılanması gibi nedenlerle oluştuğunu ve bunun hastalığın evresi ilerledikçe arttığı ayrıca vitamin D'nin kalsiyum fosfor metabolizmasının yanı sıra proteinüri, insülin direnci, inflamasyon, kan basıncı üzerinde de etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmaya KBH olan 160 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak veriler tarandı. Hastaların KBH evresiyle vitamin D seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.235$). Hastaların proteinüri miktarıyla D vitamini seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır($p=0,001$). CRP seviyeleri ile D vitamini arasında, D vitamini ile PTH, kalsiyum fosfor, albümin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,024$ $p= 0,020$ $p= 0,025$ $p=0,001$). D vitamini ile diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kronik böbrek hastalığında sık görülen bir metabolik bozukluk olan vitamin D eksikliği artmış proteinüri ve inflamasyonla ilişkilidir. RAS inhibitörlerine vitamin D eklenmesi bu hastalarda proteinüriyi azaltma ve renal progresyonu yavaşlatmada ilave olumlu katkı sağlayabilir.

Literatürde D vitamini ile kronik böbrek hastalığı ilişkisini araştıran çok çalışma vardır. Daha çok çalışmalar proteinüri ile ilişkisini incelemektedir. Bizim çalışmamızda ise beraberinde insülin direnci, inflamasyon ve primer hastalık gibi faktörler de dahil edilmiştir ancak retrospektif olması ve hasta sayısının az olması nedeniyle sonuçları etkilemektedir. Bu konuda prospektif daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney international*. 2013;84(3):622-3.
2. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+ S1-S266.
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2016;11(7):e0158765.
4. Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, Feehally J, Harris D, et al. Assessment of global kidney health care status. *Jama*. 2017;317(18):1864-81.
5. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862-71.
6. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *The lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
7. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(8):1974-82.
8. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Missouri medicine*. 2011;108(1):33.
9. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. *The Scientific Basis of Urology*, Second Edition. 2022 Oct 24;257–64.
10. Vaidya SR, Aeddula NR, Doerr C. Chronic Kidney Disease (Nursing). 2022 Oct 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 33760537.
11. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1997;12:82-5.
12. Group* AIIDNT. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(5):370-9.
13. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney international*. 1998;53(5):1209-16.
14. Melekoğlu Ellik Z. Proteinürisi olan 3 farklı hasta grubunda hastaların anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve/veya anjiyotensin reseptör blokörü tedavilerinin karşılaştırılması ve iki yıllık takiplerinin değerlendirilmesi. *Yıl 2016, Cilt: 14 Sayı: 3, 633 - 638*
15. Set T, Şahin EM. Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2003;12:344.
16. ERCAN E. Mikroalbuminüri: Kardiyovasküler risk faktörü. *Balkan Medical Journal*. 2010;2010(1):42-8.

17. SÜLEYMANLAR G, Rıza altıparmak M. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of Turkish Society of Nephrology 2009 Annual Registry Report. *Turk Neph Dial Transpl.* 2011;20(1):1-6.
18. Mahaldar AR. Acid base and fluid electrolyte disturbances in chronic kidney disease. *Clinical Queries: Nephrology.* 2012;1(4):295-9.
19. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(13):1296-305.
20. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep.* 1836;1:336.
21. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet.* 2013;382(9889):339-52.
22. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international.* 2011;79(12):1341-52.
23. Consortium CKDP. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
24. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases.* 2019;74(1):120-31.
25. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease—mineral-bone disorder: a new paradigm. *Advances in chronic kidney disease.* 2007;14(1):3-12.
26. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004;15(8):2208-18.
27. Seibert E, Levin NW, Kuhlmann MK. Immunomodulating effects of vitamin D analogs in hemodialysis patients. *Hemodialysis International.* 2005;9:S25-S9.
28. Peterlik M, Cross H. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *European journal of clinical investigation.* 2005;35(5):290-304.
29. Levin A, Bakris G, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams L, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney international.* 2007;71(1):31-8.
30. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(5):446-56.
31. Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney International.* 2005;67:S37-S42.
32. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmunity reviews.* 2013;12(10):976-89.

33. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988.
34. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature reviews immunology*. 2008;8(9):685-98.
35. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(2):234-40.
36. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial*. 2007 Jul;20(4):316–24.
37. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1678S-88S.
38. Li Y, Spataro BC, Yang J, Dai C, Liu Y. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. *Kidney international*. 2005;68(4):1500-10.
39. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2005;68(6):2823-8.
40. Brown AJ. Vitamin D analogs for secondary hyperparathyroidism: what does the future hold? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3-5):578-83.
41. Correa P, Segersten U, Hellman P, Åkerström Gr, Westin G. Increased 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase and reduced 25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase expression in parathyroid tumors: new prospects for treatment of hyperparathyroidism with vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(12):5826-9.
42. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney Disease A Single Center Observational Study. *American journal of nephrology*. 2004;24(5):503-10.
43. van Driel M, Koedam M, Buurman C, Hewison M, Chiba H, Uitterlinden A, et al. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1 α -hydroxylase expression and activity in human bone cells. *The FASEB Journal*. 2006;20(13):2417-9.
44. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence report/technology assessment. 2007(158):1.
45. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*. 2008;29(6):726-76.
46. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):491S-9S.
47. Andress D. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney international*. 2006;69(1):33-43.

48. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(2):229-38.
49. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81.
50. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2005 Jul;18(4):266-75.
51. Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim Y-S, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clinical Practice*. 2006;102(1):c21-c9.
52. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim C-M, Kim Y-S, Kim SY, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;33(1):73-81.
53. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clinical nephrology*. 1994;41(5):290-6.
54. Hsu CH, Vanholder R, Patel S, De Smet RR, Sandra P, Ringoir SM. Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney international*. 1991;40(5):868-73.
55. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine*. 2008;168(12):1340-9.
56. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2009;20(12):2631.
57. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2009;75(1):88-95.
58. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Archives of internal medicine*. 2008;168(4):397-403.
59. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo Jr CA, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(4):1115-25.
60. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension*. 2008;52(2):249-55.
61. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(4):647-52.
62. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9752):1543-51.
63. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD—mineral and bone disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55(5):773-99.

64. Group KDIGO-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement*. 2009;76(113):S1-130.
65. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):677-81.
66. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3).
67. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen Y-S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(43):16810-5.
68. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2008;19(6):1239.
69. Martin DR, Ritter CS, Slatopolsky E, Brown AJ. Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005;289(4):E729-E34.
70. Siew ED, Ikizler TA. Determinants of insulin resistance and its effects on protein metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Hemodialysis-From Basic Research to Clinical Trials*. 2008;161:138-44.
71. Defronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *The Journal of clinical investigation*. 1981;67(2):563-8.
72. Sergeev IN, Rhoten WB. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology*. 1995;136(7):2852-61.
73. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease, inflammation and cardiovascular outcomes. *Expanded Hemodialysis*. 2017;191:32-43.
74. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(suppl_3):iii35-iii40.
75. Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2011;20(6):662-8.
76. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Expanded Hemodialysis*. 2017;191:58-71.
77. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *The Journal of Immunology*. 2012;188(5):2127-35.
78. Wang L-K, Hung K-C, Lin Y-T, Chang Y-J, Wu Z-F, Ho C-H, et al. Age, gender and season are good predictors of vitamin D status independent of body mass index in office workers in a subtropical region. *Nutrients*. 2020;12(9):2719.
79. Momeni A, Mirhosseini M, Kabiri M, Kheiri S. Effect of vitamin D on proteinuria in type 2 diabetic patients. *Journal of nephropathology*. 2017;6(1):10.
80. 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). *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(1):69-77.

81. Sonneveld R, Ferrè S, Hoenderop JG, Dijkman HB, Berden JH, Bindels RJ, et al. Vitamin D down-regulates TRPC6 expression in podocyte injury and proteinuric glomerular disease. *The American journal of pathology*. 2013;182(4):1196-204.

82. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(1):97-109.

83. Wu CC, Liao MT, Hsiao PJ, Lu CL, Hsu YJ, Lu KC, et al. Antiproteinuria Effect of Calcitriol in Patients With Chronic Kidney Disease and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Study. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2020;30(3):200-7.

84. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivannis P. The role of paricalcitol on proteinuria. *Journal of renal care*. 2011;37(2):80-4.

85. Tiryaki Ö, Usalan C, Sayiner ZA. Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease. *Renal failure*. 2016;38(2):222-7.

86. Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency and C-reactive protein: a bidirectional Mendelian randomization study. *International journal of epidemiology*. 2023;52(1):260-71.

87. Özdin MM, D. The Relationship Between HbA1c and 25-hidroxy Vitamin D Levels in Adult Diabetic Patients. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2023;16:25-9.

88. Ghavam S, Ahmadi MRH, Panah AD, Kazeminezhad B. Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. *Journal of family medicine and primary care*. 2018;7(6):1314-8.

89. 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(12):2813-8.