

# Kronik Böbrek Hastalarında ve Diyaliz Hastalarında 25 (OH) Vitamin D

## 25 (OH) Vitamin D in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients

### ÖZ

Vitamin D'nin kalsiyum homeostazının yanı sıra, hücre çoğalması, farklılaşması ve immün sistem üzerine lokal etkileri vardır. Vücutta birçok hücrede vitamin D reseptörü ve 1 $\alpha$  hidroksilaz mevcuttur, dolayısıyla 1,25 dihidroksikolekalsiferol lokal sentezlenerek etki gösterir (parakrin etki). Yapılan çalışmalarda kronik vitamin D eksikliğinin hipertansiyon, multiple skleroz, romatoid artrit, kolon, prostat, meme, over kanseri ve tip 1 diyabet riskini artırdığı gösterilmiştir. Ancak vitamin D yerine koyulmasının ve ilavesinin etkileri ve kardiyometabolik duruma etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Kronik böbrek hastaları ve diyaliz hastalarında vitamin D (kolekalsiferol) yerine koyulmasının etkilerini inceleyen çalışmalara gerek vardır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Vitamin D eksikliği, Kronik böbrek hastalığı, Diyaliz

### ABSTRACT

In addition to its role on calcium homeostasis, vitamin D exhibits local (paracrine) effects on cell proliferation differentiation and immune function. Most cells in the body express Vitamin D receptors and 1 $\alpha$ -hydroxylase, thereby permitting local production of 1,25 dihydroxycholecalciferol, which has therapeutic implications (paracrine effects). Studies have shown that chronic vitamin D deficiency may have serious adverse consequences such as increased risk of hypertension, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, cancer of the colon, prostate, breast, ovary, and type 1 diabetes. However, information about the effect of vitamin D supplementation and replacement, and cardiometabolic outcomes is very limited. Studies on Vitamin D replacement in patients with chronic kidney disease and dialysis patients are needed.

**KEY WORDS:** Vitamin D deficiency, Chronic kidney disease, Dialysis

### GİRİŞ

Sağlıklı populasyonda vitamin D eksikliğinin yaygın bir halk sağlığı problemi olduğu sıkça dile getirilmektedir. Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) rehberine göre; Kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 3'te intakt parathormon (iPTH) 35-70 pg/ml, evre 4C'de ise 70-110 pg/ml arasında olmalıdır. PTH hedeflenen değerlerin üzerindeyse serum 25 hidroksivitamin D [25(OH) D<sub>3</sub>] düzeyine bakılmalıdır (1).

K-DOQI rehberine göre dolaşımdaki 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyini 5 ng/ml'den düşük ise ciddi vitamin D eksikliği, 5-15 ng/ml arasında ise hafif vitamin D eksikliği, 15-29 ng/ml arasında ise vitamin D yetersizliği,

30 mg/ml den yüksek ise normal vitamin D düzeyi, 150 mg/ml'den yüksek ise vitamin D intoksikasyonu olarak değerlendirilmektedir. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri 30 ng/ml'nin altında ise vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) yerine koyma tedavisi başlanması önerilmektedir (1).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu, evre 1-5 kronik böbrek hastalarında kalsidiol [25(OH) D<sub>3</sub>] düzeylerinin ölçülmesini ve vitamin D eksikliğinin genel toplumdaki gibi tedavi edilmesini önermektedir (2).

Sağlıklı populasyon ile kronik böbrek hastalarındaki yaklaşımları değerlendirme- den önce vitamin D ile ilgili bilgileri gözden geçirmekte yarar vardır.

**Özkan ULUTAŞ**  
**Hülya TAŞKAPAN**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Geliş Tarihi : 05.01.2012

Kabul Tarihi : 15.02.2012

Yazışma Adresi:

**Hülya TAŞKAPAN**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Gsm : 0 532 356 18 94

E-posta: hulyataskapan@yahoo.com

### Vitamin D Metabolizması

Vitamin D derimiz tarafından doğal güneş ışığından gelen ultraviyole radyasyonunun etkisi ile üretilmektedir. Vücudumuzda vitamin D oluşturma başlıca yolu doğrudan güneş ışını ile temastır (3).

Deride oluşan veya besinlerle alınan vitamin D, karaciğerde 25-hidroksilaz enziminin katalizlediği reaksiyonlar yoluyla 25-hidroksikolekalsiferole [ $25(\text{OH})\text{D}_3$ -kalsidiol] çevrilmiştir.  $25(\text{OH})\text{D}_3$  de böbreklerde ve bir çok dokuda  $1\alpha$  hidroksilaz tarafından 1,25-dihidroksikolekalsiferole [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -kalsitriol] çevrilmiştir (Şekil 1).

Tüm vücudun yaz mevsiminde, gün ortasında güneş ışığına 10-15 dakika boyunca minimal eritem dozu (MED) oluşturacak kadar maruz kalması sonucu 15000 İU (375 µgr) vitamin D, ellerin, yüzün ve kolların (tüm vücudun %15'i) 1/3 MED'e maruz kalması sonucu yaklaşık 1000 İU vitamin D sentezlenmektedir. 1/3 MED oluşturmak için gereken güneş ışığına maruz kalma süresi, coğrafi konuma (enleme), mevsime, gün içindeki saate, kişinin deri tipine ve yaşına göre değişmektedir. Kış mevsimi, koyu cilt rengi, güneş koruyucu krem kullanımı ve yaşlılık daha az vitamin D sentezine neden olmaktadır (4). Vitamin D'nin en fazla sentezlendiği dalga boyu 290-315 nm'dir (5). Ülkemizde Kasım ve Nisan ayları arasındaki dönemde güneş ışınlarının geliş açısı vitamin D sentezi için yeterli görülmemektedir. Bir insanın günlük 400 İU vitamin D gereksinimi vardır (6).

Yaşam için çok önemli olmasına rağmen vitamin D çok az yiyecekte yeterli miktarda bulunmaktadır. Yiyeceklerden somon, ringa ve uskumru gibi yağlı balıklarda bol miktarda bulunmakla birlikte günlük besinlerden yeterli vitamin D'yi alabilmek

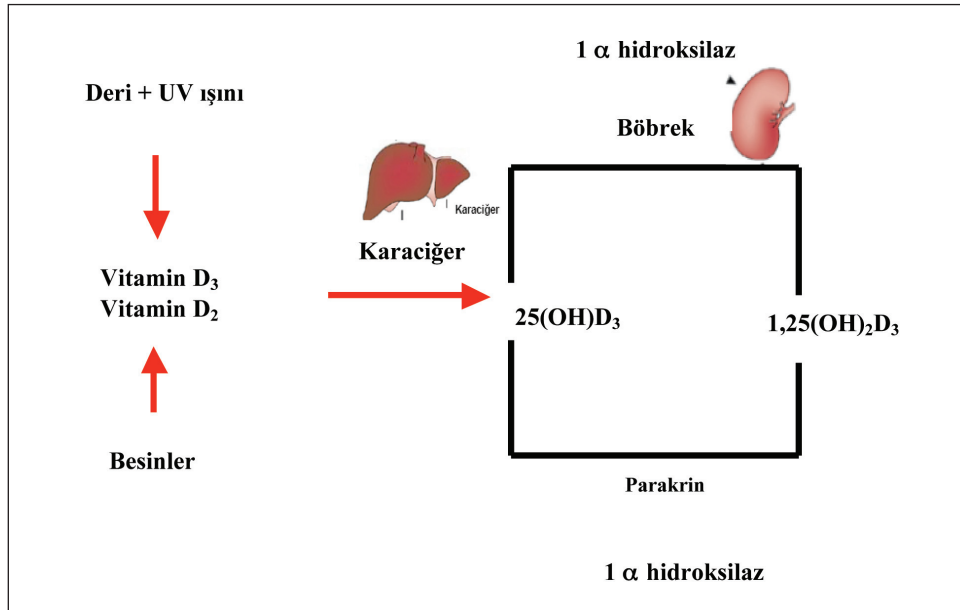
neredeyse mümkün değildir. Vitamin D deride üretildikten ya da yiyeceklerden alındıktan sonra yağ dokusunda depolanmaktadır. Bu depoların ömrü ortalama bir aydır. Birçok gelişmiş ülke Vitamin D takviyesini, rutin halk sağlığı önlemi olarak kabul etmektedir. Gelişmiş ülkelerde süt ve süt ürünleri, margarinler ve meyve suları gibi birçok yiyecek ve içeceğe vitamin D ilavesi yapılmaktadır. Az güneş alan Avrupa ülkelerinde bile takviyeler ile vitamin D eksikliğinin görülme sıklığı azalmış ve sağlık harcamalarında yılda %9-16 oranında azalma sağlandığı bildirilmiştir (7).

Güneş ışığına maruz kalma ile oluşan ve gıdalardan alınan vitamin D'nin dolaşımdaki göstergesi serum  $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'tür ve yarı ömrü 2-3 haftadır. Vitamin D'nin aktif formu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  olsa da dolaşımdaki vitamin D düzeyinin göstergesi olarak değerlendirilmesi doğru değildir. Çünkü,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün yarı ömrü 4-6 saattir ve dolaşımdaki düzeyleri  $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ten bin kat daha azdır (8).

### Vitamin D Eksikliği ve Vitamin D Eksikliğinin Sonuçları

Ülkemizde sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda (Batı Anadolu bölgesinde) özellikle sonbahar ve kış dönemlerinde bireylerin, özellikle yaşlıların, kadınların %70-75'inde vitamin D eksikliği olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de kış mevsiminde adolesanların %59'unda, yaz mevsiminde ise %25'inde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Vitamin D eksikliği oranları; Orta Doğu'da %80-84, Asya'da %60-65, Avrupa'da %50-55 ve Latin Amerika'da %50'dir (9-12).

Melamed ve ark.nın 20 yaş üzeri 13331 katılımcı üzerinde yaptıkları bir çalışmada,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyleri düştükçe ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncının yükseldiğini, ortalama vücut



Şekil 1: Vitamin D.

kitle indeksinin, diyabet görülme sıklığının, proteinürinin, serum C reaktif protein düzeyinin arttığını ve ortalama serum albümin düzeylerinin azaldığını bildirilmiştir. Katılımcılar ortalama 8,7 yıl takip edilmiş ve vitamin D düzeylerinin en düşük olarak saptandığı grupta bütün nedenlere bağlı mortalitenin 1,78 kat arttığı saptanmıştır. Bütün nedenlere bağlı mortalitedeki artış başlangıç muayenelerinde kardiyovasküler hastalığı (KVH), diabetes mellitusu (DM), hipertansiyonu (HT) olmayanlarda daha belirgin bulunmuştur. Bu da 'Tek başına vitamin D eksikliği bozuk genel sağlığın bir göstergesi midir?' sorusunu akla getirmektedir. Kadınlarda ise düşük 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri ve tüm sebeplere bağlı mortalite arasında daha belirgin bir ilişki bulunmuştur (13).

Framingham offspring çalışmasında beyaz ırka mensup, yaş ortalaması 59 ve %55'i kadınlardan oluşan, daha önce bilinen KVH'ı olmayan 1739 kişi ortalama 5,4 yıl boyunca izlenmiştir. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri 15 ng/ml'den düşük olanlarda KVH riski 1,62 kat artmış bulunmuştur. KVH riski, beraberinde hipertansiyonu olanlarda daha belirgin artmıştır. Vitamin D düzeyleri 10-15 ng/ml olanlarda KVH riski 1,53 kat, 10 ng/ml den düşük olanlarda 1.80 kat artmıştır. KVH riskindeki artış muhtemel birkaç mekanizmayı düşündürmektedir. Öncelikle 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün renin anjiyotensin sisteminin regülasyonunda rol oynadığı ve renini kodlayan genin ekspresyonunu baskıladığı daha önce gösterilmiştir. Vasküler düz kas ve endotel hücrelerinin 25(OH)D<sub>3</sub>'ü 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e çevirme özellikleri vardır (12,13). Vitamin D'nin düz kas proliferasyonunu, inflamasyonu ve trombozu azaltıcı etkisi ikinci bir mekanizma olabilir. Olası bir diğer mekanizma ise vitamin D eksikliğinin sekonder hiperparatiroidizme neden olmasıdır. Paratiroid hormon (PTH) miyosit hipertrofisini ve vasküler remodeling'i arttırmaktadır. Ayrıca PTH'un vasküler düz kastan sitokin salınımını uyaran proinflamatuvar özelliği olduğunu gösteren çalışmalar vardır (14).

Randomize kontrollü 18 vitamin D yerine koyma çalışmasının meta-analizinde 57331 kişi günlük ortalama 528 IU vitamin D verilerek ortalama 5,7 yıl izlenmiştir ve çalışma süresince 4777 ölüm gerçekleşmiştir. Düzenli vitamin D alımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (15).

Vitamin D'nin immün sistem hücrelerinin gelişimi ve düzenlenmesi üzerine etkileri olduğu da gösterilmiştir. Bakteriyal ve viral enfeksiyonlara karşı immünolojik cevapta artış ve otoimmün hastalık gelişiminin engellenmesi gibi önemli etkileri vardır. Katyonik antimikrobiyal peptitler immün sistemin doğal antibiyotikleri olarak bilinmektedir. Bunlardan katelisin LL-37 fizyolojik koşullarda direkt antimikrobiyal aktiviteye sahiptir, hayvan modellerinde de güçlü antiendotoksin aktivitesi olduğu gösterilmiştir (16). Adrian F. Gombert ve ark. yaptıkları bir çalışmada, aktif vitamin D'nin katelisin antimikrobiyal peptiti (CAMP) kodlayan genin ekspresyonunu, dolayısıyla antimikrobiyal etkiyi arttırdığını göstermiştir (17).

Vitamin D'nin, kalsiyum, fosfor ve parathormon metabolizması üzerinde, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması, beyin gelişimi, bağışıklık ve savunma sistemleri üzerinde birçok önemli etkileri olduğu; Vitamin D eksikliğinin raşitizm, osteomalasinin yanı sıra multipl skleroz, tip 1 diyabet, prostat kanseri ve kolorektal kanser başta olmak üzere bazı kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yatkınlığa yol açtığı gösterilmiştir (Tablo I) (5,17-19).

#### Kronik Böbrek Hastalarında ve Diyaliz Hastalarında Vitamin D Eksikliği

Taşkan ve ark.nın Türkiye ve Yunanistan'dan 273 periton dializi (PD) hastasını kapsayan bir çalışmada, hastaların %43,9'unda ciddi vitamin D eksikliği (<5 ng/ml), %48,4'ünde orta derecede vitamin D eksikliği (5-15 ng/ml),

**Tablo I:** Vitamin D görevleri ve eksikliği (5,17-19).

Fizyolojik sistem	Biyolojik yanıt	Vitamin D eksikliği ve Hastalıklar
Bütün hücreler	Hücre siklusun düzenlenmesi Hücre proliferasyonun önlenmesi	Kanser, Prostat, meme, kolon, lösemi ve diğerleri
Kalsiyum dengesi	Bağırsaktan Ca emilimi, Kemik remodeling	Rikets, osteomalasi, osteoporoz
İmmün sistem	Makrofaj fonksiyonlarının uyarılması, Dendritik ve T hücre fonksiyonu.	Enfeksiyonlarda artma, Otoimmün hast.,Tip 1 DM, MS, psöriasis
Pankreas β hüç.	İnsülin salınımı	Bozulmuş glikoz intoleransı, DM
Kalp-kardiyovasküler	Renin anjiyotensin düzenlenmesi, koagülasyon, fibrinoliz, Kalp kas fonk.	Yüksek reninli HT, artmış trombogenezis
Kas	Kas iskelet sisteminin gelişimi Kas gücünün artırılması	Miyopati, artmış düşme
Beyin	(Henüz araştırma aşamasında)	Sıçanlarda davranış değ.

%4,4'ünde vitamin D yetmezliği (15-30 ng/ml), %3,6'sında normal sınırlarda vitamin D (>30 ng/ml) olduğu saptanmıştır. Ciddi vitamin D eksikliği olanların % 17 sinin, orta derece vitamin D eksikliği olanların %37'sinin aktif vitamin D preparatları kullanmakta olduğu görülmüştür. Diyabetik hastalarda vitamin D eksikliği daha yüksek oranda saptandığı halde diyabetik hastaların %18,9'unun diyabetik olmayan hastaların %32'sinin aktif vitamin D kullanmakta olduğu saptanmıştır. Bu durum diyabetik hastalarda iPTH değerlerinin daha düşük olması nedeni ile klinisyenlerin PTH'u daha fazla düşürmemek için aktif D vitamini vermemelerine bağlanmıştır (20). Araştırmacılar, diyaliz hastalarında vitamin D yerine koyma tedavisinin KDOQI rehberinin önerisindeki gibi PTH düzeylerine göre yapılmasının PTH düzeyleri çoğu zaman yükselmemiş olan ancak vitamin D eksikliğinin de sık görüldüğü diyabetik hastalarda tedavide eksikliğe yol açabileceği sorusunu gündeme getirmişlerdir.

Ravani ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, evre 2-5 arası kronik böbrek yetmezliği olan 168 hasta ortalama 48 ay izlenmiştir. Plazma 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ve ölümün negatif bağımsız göstergesi olduğunu ve 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeylerinden daha önemli bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir (21).

Daha önce yapılan birçok çalışmada kronik böbrek hastalarında düşük hemoglobinin kardiyovasküler mortalite, sık hastaneye yatırılma ve sol ventrikül hipertofisi üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Diyalize giren hastalarda, inflamasyon anemiye sebep olan kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Kendrick ve ark.nın 16301 KBH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada düşük 25(OH)D<sub>3</sub> ve yüksek C reaktif protein (CRP) düzeylerinin anemi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (22).

Wang ve ark.nın 230 periton diyalizi (PD) hastasını ortalama 3 yıl izledikleri çalışmada düşük 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Vitamin D düzeylerindeki 1 log artış ölümcül olan ya da olmayan kardiyovasküler hadise riskini %44 azaltmıştır. Sol ventrikül hipertofisi olmayan ve sistolik fonksiyonları normal olan PD hastalarından 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri >45,7 nmol/L olanların kardiyovasküler hadise geçirmeksizin yaşam sürelerinde artma görülmüştür. (23).

Drecshler ve ark.nın yaptığı çalışmada 1108 diyabetik hemodiyaliz hastası ortalama 4 yıl izlenmiştir. Ciddi vitamin D eksikliği (25 nmol/L'den düşük) olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin yeterli vitamin D (75 nmol/L'den büyük) düzeyine sahip olanlara göre 3 kat arttığı gözlenmiştir. Bu grupta kardiyovasküler hadise riski 1,78 kat ve herhangi bir nedene bağlı mortalite riski 1,74 kat artmış bulunmuştur. Ani kardiyak ölüm ve kardiyovasküler hadiseler ile ciddi vitamin D eksikliği arasında güçlü bağlantı bulunmuştur. İnme ve ciddi vitamin D eksikliği arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir. (24).

Taşkapan ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 24 merkezden 530 PD hastasının %52,9'unda, kadınların %61,3'ünde, erkeklerin %49,5'inde kronik ağrı saptanmış ve ağrısı olan hastalarda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri belirgin düşük saptanmış, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyleri açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır (25).

Bindal ve Taşkapan diyabeti olmayan 53 PD hastası üzerinde vitamin D eksikliği ve insülin direncini karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri ile insülin direnci arasında ters orantı olduğu saptanmıştır (26).

### **Diyaliz Hastalarında Vitamin D Eksikliğinin Tedavisi**

Diyaliz hastalarında vitamin D eksikliğinin sonuçları ile ilgili literatürde birçok çalışma görülmektedir. Ancak vitamin D eksikliği olan diyaliz hastalarında vitamin D replasmanının etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerledikçe böbrekte 1 α hidroksilaz aktivitesi azalmakta, dolayısıyla kalsitriol üretimi azalmakta ve parathormon düzeyleri yükselmektedir. Bunun başlıca nedeninin, rezidüel renal kitlenin azalması ayrıca, hiperfosfatemi, metabolik asidoz ve üremik toksinlerin 1 α hidroksilaz aktivitesini baskılaması olduğu düşünülmektedir (27). Bu bilgiye dayanılarak, ileri evre kronik böbrek yetmezliği hastalarında ve diyaliz hastalarında kolekalsiferol veya ergokalsiferol kullanımı günümüze kadar hep göz ardı edilmiştir.

Böbrek dışında deri (bazal keratinositler, kıl foliküllerinde), lenf nodu, kolon (epitelyum hücresi ve parasempatik ganglionunda), pankreas (adacık hücrelerinde), vasküler, adrenal medulla, beyin (serebellum ve serebral kortekste) ve plasenta (desidua) gibi birçok normal ya da patolojik doku hücrelerinde 1 α hidroksilaz aktivitesi olduğu saptanmıştır (28). Son zamanlarda böbrek tübül hücrelerindeki 1 α hidroksilaz ile oluşturulan aktif vitamin D'nin başlıca kalsiyum, fosfor ve PTH metabolizmasında rol oynayan otokrin etkiden, diğer hücrelerdeki 1 α hidroksilaz aktivitesi ile oluşturulan aktif vitamin D'nin ise parakrin etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu bilgi ileri evre kronik böbrek hastalarında da vitamin D eksikliğinin düzeltilmesinin önemli olabileceğini ve tüm kronik böbrek hastalarında PTH düzeylerinden bağımsız olarak 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin değerlendirilmesinin gerekliliğini düşündürmüştür.

Tokmak ve ark.nın 64 hemodiyaliz (HD) hastasında yaptığı çalışmada, hastalara 9 ay boyunca 20000 İÜ/gün kolekalsiferol verilmiştir. Hastaların %95'inde vitamin D eksikliği mevcutken 9 ay sonunda vitamin D eksikliği olan hastaların %57'sinde normal vitamin D düzeylerine ulaşılmış, hastaların kalsiyum (Ca) düzeyleri anlamlı şekilde yükselmiş, fosfor (P), Ca-P çarpımı ve PTH değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (29).

Zang ve ark.nın diyabetik fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, vitamin D reseptörü olmayan farelerde daha ciddi albuminüri ve glomerüloskleroz gelişmiştir. Vitamin D'nin



reseptörleri aracılığıyla diyabette böbrek koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (30).

Evre 3-4 kronik böbrek hastalarında ve diyaliz hastalarında yaptığımız bir çalışmada, vitamin D düzeyleri normal düzeylere ulaştığında fiziksel performans testlerinde, statik ve dinamik denge testlerinde ve izometrik kuvvet testlerinde iyileşme olduğunu saptadık (31).

Pittas ve ark. 10 çalışmanın metaanalizini yaptıkları bir çalışmada, vitamin D verilmesinin kardiyometabolik duruma bir etkisinin olduğunu saptayamadılar (32).

Sonuç olarak vitamin D'nin, kemikte kalsiyum metabolizması üzerinde, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması, beyin gelişimi, bağışıklık ve savunma sistemleri üzerinde etkileri vardır. Vitamin D eksikliği, raşitizm hastalığının yanı sıra multipl skleroz, tip 1 diyabet, prostat kanseri ve kolorektal kanser başta olmak üzere belirli kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yakınlığa sebep olmaktadır. Vitamin D'nin bu etkileri diyaliz ve kronik böbrek hastalarında da göz ardı edilmemelidir. Diyaliz ve kronik böbrek hastalarında vitamin D'nin yerine koyulmasının etkilerini değerlendiren çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

- Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-1237
- Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, Jorgetti V, Ketteler M, Langman CB, Levin A, MacLeod AM, McCann L, McCullough PA, Ott SM, Wang AY, Weisinger JR, Wheeler DC, Persson R, Earley A, Moorthi R, Uhlig K: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: 1-130
- Norman AW: Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxyvitamin D: Integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1108-1110
- Holick MF: McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-630
- Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1678-1688
- Ross AC: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr* 2011; 14 (5): 938-939
- Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, Porojnicu AC, Reichrath J, Zittermann A: Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in Western Europe. *Prog Biophys Mol Biol* 2009; 99: 104-113
- Holick MF: Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009; 19 (2): 73-78
- Unal Y, Kindap T, Karaca M: Redefining the climate zones of Turkey using cluster analysis. *Int J Climatol* 2003; 23: 1045-1055
- Hekimsoy Z, Dinc G, Kafesciler S, Onur E, Guvenc Y, Pala T, Guclu F, Ozmen B: Vitamin D status among adults in the Aegean Region of Turkey. *BMC Public Health* 2010; 10: 782
- Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346 (8969): 207-210
- Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G: Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15(9): 1856-1862
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B: 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168 (15): 1629-1637
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511
- Autier P, Gandini S: Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167 (16): 1730-1737
- Mookherjee N, Rehaume LM, Hancock RE: Cathelicidins and functional analogues as antiseptic molecules. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11 (8): 993-1004
- Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP: Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005; 19: 1067-1077
- Aloia JF, Li-Nq M: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135 (7): 1095-1098
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A: Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Am J Clinical Nutr* 2004; 80 (6): 1717-1720
- Taskapan H, Ersoy FF, Passadakakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, Ozener C, Akcicek F, Camsari T, Ates K, Ataman R, Vlachoianis JG, Dombros NA, Utas C, Akpolat T, Bozfakioglu S, Wu G, Karayaylali I, Arinsoy T, Stathakis CP, Yavuz M, Tsakiris DJ, Dimitriades AD, Yilmaz ME, Gultekin M, Oreopoulos DG: Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2006; 66 (4): 247-255
- Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F, Zoccali C: Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75 (1): 88-95
- Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M: 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009; 30 (1): 64-72
- Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, Sea MM, Woo J: Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: A 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (6): 1631-1638

24. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, Espe K, Dekker F, Brandenburg V, März W, Ritz E, Wanner C: Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010; 31 (18): 2253-2261
25. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakı P, Tam P, Memmos D, Katopodis K, Ozener C, Akcicek F, Camsari T, Ates K, Ataman R, Vlachojannis JG, Dombros N, Utas C, Akpolat T, Bozfakiođlu S, Wu GG, Karayaylı I, Arınsoy T, Stathakis Ch, Yavuz M, Tsakiris D, Dimitriades A, Yılmaz ME, Gultekin M, Karayalcın B, Polat N, Oreopoulos DG: Body pain during daily activities in patients on peritoneal dialysis. *Dialysis and Transplantation* 2005; 2: 58-72
26. Bindal ME, Taskapan H: Hypovitaminosis D and insulin resistance in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2011; 43 (2): 527-534
27. Gal-Moscovici A, Sprague SM: Role of Vitamin D deficiency in chronic kidney Disease. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 91-94
28. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M: Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (2): 888-894
29. Tokmak F, Quack I, Schieren G, Sellin L, Rattensperger D, Holland-Letz T, Weiner SM, Rump LC: High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 4016-4020
30. Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, Quigg RJ, Li YC: Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73 (2): 163-171
31. Taskapan H, Baysal O, Karahan D, Durmus B , Altay Z, Ulutas O: Vitamin D and muscle strength, functional and balance ability in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. *Clin Nephrol* 2011; 76 (2): 110-116
32. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM: Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152 (5): 307-314