

# Kronik Böbrek Hastalarında Ürik Asit ve D vitamini Düzeyleri Arasındaki İlişki

## *The Association between Uric Acid and Vitamin D Levels in Patients with Chronic Kidney Disease*

### ÖZ

**AMAÇ:** Hiperüriseminin D vitamini düzeyini düşürdüğü ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını incelemektir.

**GEREÇ ve YÖNTEMLER:** Çalışma, evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olan 35 hastada yapıldı. Hastaların biyokimyasal incelemeleri, D vitamini düzeyleri, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensleri ve proteinüri incelemeleri değerlendirildi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüldü. İstatistiksel analizler bilgisayarda SPSS 15.0 Windows versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

**BULGULAR:**  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyi 28 hastada (%80) ve  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyi ise 24 hastada (%69) düşük bulundu. Verilerin analizinde serum ürik asit düzeyi ile vücut kitle indeksi,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , kreatinin ve fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı (sırasıyla,  $p=0,04$ ,  $p=0,03$ ,  $p=0,01$  ve  $p=0,001$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamız, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum ürik asit düzeyi ile  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyleri arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak, daha fazla hasta üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kronik böbrek hastalığı, Ürik asit, D vitamini

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Hyperuricemia has been said to decrease vitamin D level. The purpose of this study is to examine whether there is an association between serum uric acid and vitamin D levels in patients with chronic kidney disease.

**MATERIAL and METHODS:** This study was performed in 35 patients with stage 3-4 chronic kidney disease. Biochemical tests, vitamin D level, 24 hour urine creatinine clearance, and proteinuria were analysed. Systolic and diastolic blood pressure were measured. The statistical analysis was performed using SPSS version 15.0. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

**RESULTS:** Serum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $25(\text{OH})\text{D}_3$  levels were low in 28 patients (80%) and in 24 patients (69%) respectively. Data analysis revealed statistically significant associations between serum uric acid and body mass index,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , creatinine, and phosphorus levels ( $P=0.04$ ,  $P=0.03$ ,  $P=0.01$  and  $P=0.001$ , respectively).

**CONCLUSION:** Our study demonstrates that there is a significant negative association between serum uric acid and  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  levels. However, further studies are needed in a larger number of patients.

**KEY WORDS:** Chronic kidney disease, Uric acid, Vitamin D

**Erkan ŞENGÜL<sup>1</sup>**  
**Emine BİNNETOĞLU<sup>2</sup>**  
**Ahmet YILMAZ<sup>1</sup>**

- 1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
- 2 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Geliş Tarihi : 08.02.2011

Kabul Tarihi: 22.02.2011

Yazışma Adresi:  
**Erkan ŞENGÜL**  
Kocaeli Üniversitesi,  
Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye  
Tel : 0 262 233 55 00  
E-posta : dr.erkansengul@hotmail.com

## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), önemli bir halk sağlığı sorunu olarak dikkati çekmektedir. KBH'nın tüm dünyada 50 milyondan fazla insanı etkilediği ve 1 milyondan fazla insanın renal replasman tedavisi alması gerektiği bildirilmiştir (1). KBH için risk faktörleri olan diyabetes mellitus (2) ve hipertansiyon (3,4) ile ilişkisi yanında, serum ürik asit düzeyi de böbrek işlevleri üzerindeki etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir (5,6).

KBH'nın ilerlemesi ile birlikte işlev gören böbrek kitlesinin kaybı, metabolik asidoz, hiperfosfatemi ve diğer üremik toksinlere bağlı olarak sıklıkla  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  eksikliği gelişmektedir (7,8). D vitamininin böbrek koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir (9). Diğer taraftan, D vitamini eksikliğinin son dönem böbrek yetmezliği riskini artırdığı gösterilmiştir (10).

Hiperüriseminin D vitamini düzeyini düşürdüğü ileri sürülmektedir. Ratlarda, pürin derivelerinin  $1\alpha$  hidroksilaz enzimini baskıladığı ve plazma ürik asit yüksekliğinin  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyini azalttığı gösterilmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı, KBH olan hastalarda serum ürik asit düzeyi ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını incelemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde evre 3-4 KBH tanısı ile en az 3 ay süreli takip edilen 35 hastada yapıldı. Çalışmadan dışlanma kriterleri evre 5 KBH, D vitamini ya da fosfor bağlayıcı ilaç kullanımı, paratiroid hormon (PTH) düzeyinin  $100 \text{ pg/ml}$ 'den düşük olması, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği ve malignite varlığı olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalara bilgi verildi ve yazılı izinleri alındı. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunda onaylandı.

### Laboratuvar

Laboratuvar analizleri için kan örnekleri 8-12 saat açlık sonrası alındı. Biyokimyasal incelemeler ve idrar analizleri "Abbott/Aeroset system (™)" cihazında gerçekleştirildi. PTH düzeyleri "Immunlite 2000" cihazında immunohistokimyasal yöntemle ölçüldü. 24 saatlik idrarda protein atılımı, protein denatüre edici madde olarak benzetonyum klorür kullanılarak turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{\text{İdrar kreatinin düzeyi (mg/dl)} \times \text{İdrar volümü (ml/gün)}}{\text{Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)} \times 1440}$$

D vitamini ölçümleri için alınan kan örnekleri hemen santrifüj edilip serum örnekleri ayrılarak analizlerin yapılacağı zamana kadar  $-80^\circ\text{C}$ 'de saklandı.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeylerine "ISO-DATA BIOS" cihazında "radioimmunoassay" yöntemi

ile bakıldı. Referans aralığı  $15,9-55,6 \text{ pg/ml}$  olarak belirlendi. Hastaların  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyleri ise "Thermo-Spectra System" cihazında "high performance liquid chromatography" yöntemi ile ölçüldü.  $25(\text{OH})\text{D}_3$  için referans aralığı  $25-100 \text{ mmol/L}$  olarak belirlendi.

Hastaların kan basıncı ölçümleri ERKA sfigmomanometre aleti ile en az 10 dakika oturarak dinlenme sonrasında yapıldı. 10 dakika ara ile sağ koldan ölçülen 3 kan basıncı ölçümünün ortalaması alındı. Korotkoff'un 1. sesi sistolik kan basıncı ve Korotkoff'un 5. sesi diyastolik kan basıncı olarak kaydedildi.

### İstatistiksel analiz

Tüm veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 Windows versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile incelendi. Ürik asit ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyi arasındaki ilişkinin serum kreatinin ve PTH düzeyleri ile ilişkili olup olmadığı lineer regresyon analizi ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 35 hastanın (20 kadın, 15 erkek) demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri Tablo I'de sunulmuştur. KBH'nın nedenleri; 25 hastada hipertansiyon, 5 hastada polikistik böbrek hastalığı, 3 hastada kronik glomerülonefrit ve 2 hastada amiloidoz olarak saptandı. Serum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyi 28 hastada (%80) düşük ( $<15,9 \text{ pgr/ml}$ ) ve 7 hastada (%20) ise normal olarak saptandı.  $25(\text{OH})\text{D}_3$  düzeyi 24 hastada (%69) düşük ( $<25 \text{ mmol/L}$ ) ve 11 hastada ise (%31) normal düzeyde bulundu. 12 hasta anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, 10 hasta anjiyotensin II tip 1 reseptör (ARB) blokeri ve 1 hasta ACE inhibitörü ve ARB olmak üzere toplam 23 hasta (% 66) renin anjiyotensin sistemini (RAS) bloke edici ilaç kullanıyordu.

Verilerin istatistiksel analizinde serum ürik asit düzeyi ile vücut kitle indeksi (VKİ),  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , kreatinin ve fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı. Serum kreatinin ve PTH düzeyine göre düzeltilerek incelendiğinde ürik asit ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyi arasındaki ilişkinin yine anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,012$  ve  $p=0,04$ ). Çalışmada, serum ürik asit düzeyi ile incelenen diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (Tablo II).

## TARTIŞMA

Bu çalışma, KBH olan hastalarda serum ürik asit düzeyi ile  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki ( $p=0,03$ ) bulunduğunu ve bu ilişkinin serum kreatinin ve PTH düzeyinden bağımsız olduğunu ortaya koymaktadır.

**Tablo I:** Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri.

Değişken	Ortalama ± SD
Yaş (yıl)	46,57 ± 13,37
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25,67 ± 4,66
Glukoz (mg/dl)	94,31 ± 9,19
Ürik asit (mg/dl)	7,43 ± 1,86
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/ml)	10,61 ± 8,05
25(OH)D <sub>3</sub> (mmol/l)	22,03 ± 18,18
Kreatinin klirensi (ml/dk)	26,60 ± 8,44
Kreatinin (mg/dl)	3,13 ± 1,75
Proteinüri (mg/gün)	1291,85 ± 1542,80, ortanca: 864
Paratiroid hormon (pg/ml)	268,52 ± 168,32
Kalsiyum (mg/dl)	8,96 ± 0,68
Fosfor (mg/dl)	4,04 ± 1,11
Total kolesterol	183,77 ± 37,82
Trigliserid	145,42 ± 18,92
HDL-kolesterol	47,00 ± 14,60
L DL-kolesterol	108,20 ± 34,10
Sistolik kan basıncı (mmHg)	145,42 ± 18,04
Diastolik kan basıncı (mmHg)	89,71 ± 8,57

**Tablo II:** Serum ürik asit düzeyleri ile diğer değişkenler arasındaki ilişki.

Değişken	r	P
Yaş (yıl)	0,095	0,58
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0,339	0,04
Glukoz (mg/dl)	0,104	0,54
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/ml)	-0,364	0,03
25(OH)D <sub>3</sub> (mmol/l)	-0,059	0,73
Kreatinin klirensi (ml/dk)	-0,043	0,80
Kreatinin (mg/dl)	0,429	0,01
Proteinüri (mg/gün)	-0,014	0,93
Paratiroid hormon (pg/ml)	-0,054	0,75
Kalsiyum (mg/dl)	-0,245	0,15
Fosfor (mg/dl)	0,557	0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0,043	0,80
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,014	0,93

Ratlarda, serum ürik asit düzeyinin D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Pürin derivelerinin 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini baskıladığı, plazma ürik asit düzeyinin 1,1 mg/dl'den 4,2 mg/dl'e yükselmesinin 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyini %42 azalttığı gösterilmiştir (11). Gut hastalığı olan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ürik asit, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> ve PTH düzeylerinin incelendiği bir başka çalışmada; hasta grubunda serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyinin anlamlı olarak daha düşük (p<0,005) ve ürik asit düzeyinin daha yüksek (p<0,0001) olduğu; ürik asit düzeyi ile 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> arasında anlamlı negatif bir ilişkinin (p<0,05) bulunduğu; 1 yıl süreli allopurinol veya benzbromaron kullanımı ile ürik asit düzeyinin anlamlı düzeyde azaldığı ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçların ürik asidin 1 α hidroksilaz enzimini baskılaması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (12). KBH olan hastalarda yapılan bir çalışmada da kısa süreli allopurinol kullanımının plazma 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyini anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır (p<0,01) (13).

Serum ürik asit düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (14). Ayrıca, yakın zamandaki verilerde hiperüriseminin, KBH'da azalmış böbrek işlevlerinin bir belirtici olmakla birlikte, böbrek hastalığı gelişimi ve ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu da ileri sürülmektedir (15).

Serum ürik asit düzeyinin böbrek işlevlerindeki azalma için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (16). Endotel işlev bozukluğu, vasküler düz hücre çoğalması, interlökin-6 sentezinde artış, insülin direnci ve endotelial nitrik oksit üretimindeki anomaliler hiperürisemiye bağlı böbrek hasarı için olası mekanizmalar olarak ileri sürülmektedir (17). Ürik asidin böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkilerinin D vitamini düzeyini azaltması nedeniyle de olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki verilerin analizinde saptanan diğer bir anlamlı bulgu da, serum ürik asit düzeyi ile VKİ arasındaki pozitif ilişkidir (P=0,04). Yapılan çalışmalarda, serum ürik asit düzeyinin VKİ ve metabolik sendromun diğer değişkenleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (18). Çalışmamızdaki bu bulgu, literatür ile uyumludur.

Serum ürik asit düzeyinin kan basıncı yüksekliği ile de ilişki olduğu bildirilmektedir (14). Nitrik oksit (NO) sentezinin baskılanması, endotel işlev bozukluğu, RAS aktivasyonu, oksidatif stres artışı, renal arteriolar hastalık gelişimi, renal vazokonstriksiyon ve iskemi gelişimi ile ürik asidin kan basıncını artırdığı bildirilmiştir (19). Ancak, çalışma grubumuzda ürik asit düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgunun, olgu sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, böbrek işlevlerindeki azalmayla ilişkili olarak artan fosfor ve kreatinin düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Ancak, kreatinin klirensi ile ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç yorumlanamamıştır.

Prospektif randomize kontrollü planlanmamış olması ve olgu sayısının az olması çalışmamızdaki sınırlayıcı faktörlerdir. Ayrıca, PTH düzeyi 100 pg/ml'den düşük olan hastaların çalışmaya alınmaması elde edilen sonuçların tüm KBH olan hastalara genellenmesini sınırlamaktadır.

Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığı olanlarda serum ürik asit düzeyi, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile anlamlı negatif bir ilişki göstermektedir. Ancak, daha fazla hastada yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007; 49: 13-19
2. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, Shafiq M, Segal M, Glasscock RJ, Shimada M, Roncal C, Nakagawa T: Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? Endocr Rev 2009; 30: 96-116
3. Feig DI, Johnson RJ: Hyperuricemia in childhood primary hypertension. Hypertension 2003; 42: 247-252
4. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. JAMA 2008; 300: 924-932
5. Feig DI: Uric acid: A novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18: 526-530
6. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 2407-2413
7. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J Clin Invest 1984; 73:1580-1589
8. Hsu CH, Vanholder R, Patel S, De Smet RR, Sandra P, Ringoir SM: Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. Kidney Int 1991; 40: 868-973
9. Li Y, Spataro BC, Yang J, Dai C, Liu Y: 1,25-Dihydroxy vitamin D3 inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. Kidney Int 2005; 68: 1500-1510
10. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P: 25 hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease J Am Soc Nephrol 2009; 20: 2631-2639
11. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R: Effects of purine derivatives on calcitriol metabolism in rats. Am J Physiol 1991; 260: 596-601
12. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Yamakita J, Higashino K: Decreased serum concentrations of 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D3 in patients with gout. Metabolism 1998; 47: 336-338
13. Vanholder R, Patel S, Hsu CH: Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D in renal failure. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 1035-1038

14. Heinig M, Johnson RJ: Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 1059-1064
15. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, Kestenbaum B, Carney JK, Fried LF: Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 239-247
16. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M: Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 264-272
17. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51-59
18. Nakanishi N, Tatara K, Nakamura K, Suzuki K: Risk factors for the incidence of hyperuricemia: A 6-year longitudinal study of middle-aged Japanese men. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 888-893
19. Kanbay M, Solak Y, Dogan E, Lanaspa MA, Covic A: Uric acid in hypertension and renal disease: The chicken or the egg? *Blood Purif* 2010; 30: 288-295